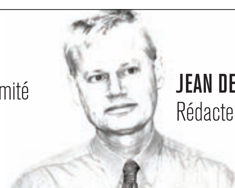
larevuedupraticien®
est une publication de **GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS**
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr
GMSANTÉ Global Média Santé
Capital de 4 289 852 euros
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0217 T 81658
Impression : SIEP, 77590 Bois-le-Roi




**ALAIN TRÉBUCQ**
Directeur général


**JEAN-NOEL FIESSINGER**
Directeur du comité de rédaction


**JEAN DELEUZE**
Rédacteur en chef

## L'ÉDITORIAL

# Une nouvelle *Revue du Praticien*

Ce numéro inaugure une nouvelle formule de *La Revue du Praticien*, plus proche de vos attentes et de vos nouvelles habitudes de lecture et plus ancrée dans une actualité médicale désormais en perpétuel bouleversement.
Le nombre de sujets traités a été augmenté afin que chacun, quel que soit son mode d'exercice ou sa spécialité, puisse y trouver davantage de contenus correspondant à ses préoccupations. Les deux grands *Dossiers thématiques*, marque de fabrique de *La Revue* depuis sa création en 1951, développeront une approche plus focalisée dans le but de mieux contribuer à l'amélioration des pratiques médicales. *Les hypersensibilités médicamenteuses* et *la mort subite,* qui sont deux thèmes majeurs, par leur fréquence et leur gravité, illustrent ici cette nouvelle orientation.
Deux articles axés sur la maîtrise de la thérapeutique inaugurent les numéros, un *Cahier d'imagerie* apparaît, ainsi que deux nouvelles rubriques : *Le cas clinique du mois,* pour montrer à partir d'une observation le cheminement intellectuel qui doit conduire à résoudre le problème posé, et *Ce qui est nouveau en…,* qui est une analyse rétrospective des avancées récentes dans une spécialité. Quant à la *Revue de presse*, nous l'avons voulue désormais factuelle pour vous signaler les études les plus importantes parues dans la presse médicale internationale.
Mais il s'agit aussi de rendre compte des débats sociétaux dans lesquels s'inscrivent la réflexion et l'action médicale. C'est pour cela que nous avons, dans la rubrique *En débat*, augmenté aussi le nombre de tribunes sur des grands sujets d'actualité, et que nous publions désormais chaque mois, sous l'intitulé *Santé et Société*, des synthèses sur des thématiques essentielles concernant la santé publique, l'économie de la santé ou les sciences humaines, thématiques dont il est essentiel que les médecins décryptent les enjeux tant ceux-ci ont un impact sur leur exercice et la prise en charge des malades. Apparaît également une rubrique consacrée aux patients : *Vivre avec…* rédigée avec les associations, dans le but d'exposer un problème particulier auquel se heurtent les personnes atteintes d'une maladie chronique.
Les items des ECN font désormais l'objet d'une édition exclusivement numérique en lien, sur le site web de *La Revue*, avec un espace étudiant dédié et enrichi qui voit à chaque item correspondre de nombreux compléments. Un sommaire spécifique dans ce numéro permet aux médecins qui souhaitent lire ces items de les retrouver facilement dans le fonds documentaire de *La Revue* sur notre site.
Le monde des médias, et particulièrement la presse, est entré dans une extraordinaire période de mutation faite à la fois de perspectives enthousiasmantes mais aussi de risques majeurs pour la survie des titres, tant les contraintes se multiplient, alors que le modèle économique de la dématérialisation des contenus est encore très incertain. Face à de tels défis et au-delà des changements indispensables de formule, les valeurs qui fondent l'engagement de *La Revue du Praticien* – qualité de ses auteurs, de ses articles et de ses processus de relecture, indépendance rédactionnelle et transparence des liens d'intérêts –, restent les mêmes dans un contexte où nos ressources sont très majoritairement liées aux abonnements et donc à la fidélité de votre lecture sur le papier, le web, sur tablette ou sur smartphone. Soyez-en remerciés !




larevuedupraticien SEPTEMBRE 2015 _ TOME 65_ NUMÉRO 7

# SOMMAIRE

*12 avril 2015. Des dizaines de milliers de participants attendent, sur les Champs-Élysées, le top départ du 39e Marathon de Paris. © Tom Craig/Demotix/Corbis*



**POUR VOUS CONNECTER DÈS AUJOURD'HUI SUR WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR**
Inscrivez-vous directement sur www.larevuedupraticien.fr
en précisant votre numéro d'abonné indiqué sur le film de votre revue ou sur votre facture acquittée.
**La Revue du Praticien est indexée dans Medline**






Agissez pour le recyclage des papiers avec Global Média Santé et Ecofolio.

Ce numéro est assemblé avec une lettre destinée aux abonnés et un encart d'abonnement destiné aux non abonnés.




larevuedupraticien SEPTEMBRE 2015 _ TOME 65_ NUMÉRO 7

# CONTENTS

*April 12, 2015. Tens of thousands of participants waiting, on the Champs-Elysées, for the kick-off of the 39th Paris Marathon.*
*© Tom Craig/Demotix/Corbis*



**POUR VOUS CONNECTER DÈS AUJOURD'HUI SUR WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR**
Inscrivez-vous directement sur www.larevuedupraticien.fr
en précisant votre numéro d'abonné indiqué sur le film de votre revue ou sur votre facture acquittée.
**La Revue du Praticien est indexée dans Medline**






Agissez pour le recyclage des papiers avec Global Média Santé et Ecofolio.


Coxarthrose. Tête de fémur (scanner).

© CAVALLINI JAMES / BSIP

**JEAN-FRANÇOIS BERGMANN**
Service de médecine interne A, hôpital Lariboisière, AP-HP, université Paris-Diderot, Paris, France.
jf.bergmann@aphp.fr

J.-F. Bergmann déclare avoir reçu des honoraires pour des réunions de méthodologie avec les laboratoires Sanofi, GSK, BMS, Janssen, Takeda, Prioritis, Amgen, Celgene, Novartis, AstraZeneca, MSD et Boehringer.

**Antalgie.** Deux récentes revues de la littérature, l'une remettant en question l'efficacité antalgique du paracétamol, l'autre évoquant l'augmentation du risque cardiovasculaire et de la mortalité liée à son usage, ont été largement commentées dans la presse « grand public ». Leur lecture critique et indépendante s'impose.

# PARACÉTAMOL
## FAUT-IL RÉÉVALUER LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE ?

Le *British Medical Journal* a publié une revue systématique et méta-analyse de tous les essais thérapeutiques randomisés *versus* placebo évaluant l'efficacité du paracétamol dans les lombalgies et les douleurs d'arthrose de la hanche ou du genou.[1] En partant de plus de 4 000 publications, les auteurs australiens de cette étude n'en ont finalement retenu que 13 pour un nombre total de patients inclus de 5 200. Les auteurs concluent que le paracétamol n'est pas efficace dans le traitement de ce type de douleurs mais une analyse plus précise de leurs résultats conduit à des conclusions sensiblement différentes : lorsqu'on prend les études réalisées dans l'arthrose, cette revue systématique est clairement en faveur du paracétamol avec une supériorité statistiquement significative. En revanche, dans les douleurs lombaires, une différence entre paracétamol et placebo n'a pas pu être mise en évidence. Mais il faut souligner que dans ces douleurs lombaires il n'y a que trois études qui ont été retenues, dont une utilisant le paracétamol par voie intra- >>>

veineuse. Ces études incluaient des lombalgies aiguës, mais aussi des lombalgies chroniques pour lesquelles on sait que les antalgiques sont peu efficaces.
Mais surtout la critique majeure que l'on doit faire à ce travail est que l'évaluation de l'efficacité antalgique du paracétamol dans l'arthrose du genou ou de la hanche était faite tardivement par rapport à la première prise, parfois après une semaine de traitement mais le plus souvent après 2, 4, 6 voire 12 semaines de traitement. S'il est clair que l'efficacité antalgique du paracétamol est correctement évaluée en prise aiguë[2] (avec mesure de la douleur résiduelle 2 heures après la prise), il est beaucoup plus difficile de mesurer une activité antalgique dans une douleur chronique après des semaines ou des mois de traitement, où l'effet antalgique a pu s'épuiser, ce qui est fréquent en cas de poussées douloureuses cycliques. Le fait que l'efficacité du paracétamol ne soit pas mesurable après plusieurs semaines de traitement ne veut pas dire pour autant que ce médicament est inefficace dans le traitement des douleurs aiguës pour lesquelles il y a un bon niveau de preuve d'efficacité.

## De piètres études rétrospectives pour évaluer la toxicité

Une autre étude a été encore plus médiatisée. Il s'agit là encore d'une revue systématique de la littérature mais qui n'est fondée que sur des études observationnelles. Ce deuxième travail cherche à évaluer la toxicité du paracétamol au long cours.[3] Pour cela, ses auteurs, anglais, ont fait une analyse exhaustive de la littérature sur 1 889 publications, ils en ont étudié 75 pour finalement n'en retenir que 8. Il s'agissait toujours d'études de cohortes observationnelles, non interventionnelles, non randomisées, sans groupe contrôle, regroupant un total de 680 000 patients.
Dans ces études de cohortes, des milliers de sujets étaient suivis et on mesurait l'incidence sur des maladies cardiovasculaires, des troubles gastro-intestinaux, des altérations de la fonction rénale et la mortalité globale. *A posteriori*, les sujets des cohortes étaient séparés entre ceux qui ne prenaient pas de paracétamol et ceux qui en prenaient à petite, moyenne et forte dose. La plupart de ces études ainsi que la méta-analyse ont montré qu'il y avait une corrélation entre la prise de paracétamol et l'augmentation de la morbi-mortalité et que cette corrélation dépendait de la dose. Mais quoi de plus normal que d'observer que les malades les plus malades (ceux qui prennent du paracétamol) meurent plus que ceux qui ne sont pas malades et qui n'en prennent pas ? Il s'agit là du classique « biais protopathique ».
Ces études n'ont en rien permis d'établir une causalité entre la prise de paracétamol et l'augmentation de la morbi-mortalité. Cette étude et la méta-analyse n'ont fait que montrer que les malades prenant du paracétamol étaient aussi ceux qui avaient le plus d'événements médicaux. Il serait tout à fait abusif de considérer que cette étude est en faveur d'une toxicité du paracétamol. Cela serait tout aussi stupide que de dire que les chimiothérapies augmentent la mortalité puisque globalement les malades qui reçoivent une chimiothérapie ont un plus grand risque de mourir que les sujets sains qui n'en reçoivent pas ! D'ailleurs, les auteurs de cette étude, dans leur conclusion, soulignent eux-mêmes que cet important biais a probablement un impact important sur leurs résultats. Ils insistent beaucoup sur la faiblesse méthodologique de leur travail. Il est un peu désespérant de voir à quel point une étude si médiocre a pu être si largement commentée en laissant entendre que le paracétamol augmentait la mortalité cardiovasculaire et en inquiétant inutilement les millions d'utilisateurs de cet antalgique.

## Toujours le premier choix parmi les antalgiques de palier 1

Il apparaît donc à la lecture de ces deux études que la mesure de l'efficacité du paracétamol dans les douleurs arthrosiques ne peut pas être faite après des semaines et des semaines de traitement et que cela n'entache en rien l'efficacité démontrée du paracétamol pour le traitement aigu des douleurs modérées. En dehors de l'hépatotoxicité en cas de surdosage,[4] le paracétamol reste un médicament extrêmement sûr et des données récentes ne peuvent en rien laisser suspecter une augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, rénale ou digestive, ni de la mortalité globale. Rappelons cependant que de fortes doses de paracétamol peuvent déséquilibrer l'*international normalized ratio* chez les patients recevant des antagonistes de la vitamine K,[5] et qu'il est donc important de surveiller les traitements anticoagulants en cas d'introduction ou de changement posologique d'un traitement antalgique par paracétamol.

Toutes ces données récentes ne viennent en rien modifier le rapport bénéfice-risque du paracétamol. Nous avons malheureusement un arsenal thérapeutique trop pauvre dans le traitement de la douleur. Les antalgiques de paliers 2 et 3 ont tous des effets indésirables notamment neuropsychiques et digestifs. Il faut continuer à faire l'éloge du paracétamol qui, au sein des médicaments de palier 1, reste le médicament ayant le meilleur rapport bénéfice-risque qu'il soit.

## RÉFÉRENCES

1. Machado CG, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. BMJ 2015;350:h1225.
2. Zhang WY, Li Wan Po A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain, a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 1996;4:261-82.
3. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. Ann Rheum Dis 2015;206914.
4. Gum SI, Cho MK. Recent updates on acetaminophen hepatotoxicity: the role of Nrf2 in hepatoprotection. Toxicol Res 2013;29:165-72.
5. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, et al. Interactions between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:309-14.

**Anticoagulation.** Le risque hémorragique des anticoagulants oraux est majeur chez les patients de plus de 75 ans, même si, du fait de leurs indications, leur rapport bénéfice-risque est important. Simples à utiliser et à moindre risque d'hémorragie cérébrale, les anticoagulants d'action directe sont une alternative intéressante aux antagonistes de la vitamine K. Mais le recul est faible, notamment après 85 ans.

# Anticoagulants oraux : gérer le risque hémorragique après 75 ans

**ÉRIC PAUTAS**
Gériatrie aiguë polyvalente, hôpital Charles-Foix, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, DHU FAST (AP-HP et université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6) ; Inserm UMR-S -1140. Thérapeutiques innovantes en hémostase, université Paris-Descartes ; Paris, France.
eric.pautas@cfx.aphp.fr

É. Pautas déclare des interventions ponctuelles en rapport avec le sujet de cet article (conférences, colloques, actions de formation) pour les laboratoires Bayer, Sanofi et Boehringer Ingelheim.

Du fait du viellissement de la population et de l'augmentation d'incidence des maladies thrombo-emboliques avec l'âge, l'anticoagulation du patient âgé est une problématique fréquente.

Les principales indications d'un anticoagulant oral chez les patients de plus de 75 ou 80 ans sont la fibrillation atriale et la maladie thrombo-embolique veineuse, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.

Dans ces deux indications, les antagonistes de la vitamine K (AVK) ont été pendant des décennies les seuls anticoagulants oraux disponibles, mais il y a maintenant le choix d'utiliser les anticoagulants oraux directs (AOD).

Dans les deux cas, le risque hémorragique est la préoccupation principale, avec des différences entre ces deux familles d'anticoagulants oraux pour ce qui concerne sa fréquence (au risque hémorragique) et sa prévention. Cet article a pour ambition de faire un point bref sur ce risque hémorragique en insistant sur les particularités du patient âgé.

## Malgré un sur-risque hémorragique, une balance bénéfice-risque favorable

L'augmentation avec l'âge du risque hémoragique sous anticoagulant est indéniable. Les AVK sont ainsi dans le peloton de tête des thérapeutiques à risque iatrogène grave en population gériatrique. Dans les récents essais thérapeutiques comparant AVK et AOD dans la maladie thromboembolique veineuse ou dans la fibrillation atriale, le sur-risque hémorragique des anticoagulants oraux est confirmé avec une multiplication par 2 à 3 du taux d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives dans les sous-groupes des patients de plus de 75 ans.[1, 2] Dans ces essais, en prenant en compte AVK et AOD, l'incidence annuelle des accidents hémorragiques majeurs est de l'ordre de 5 %, en considérant que les patients âgés y sont « sélectionnés ».

Les méta-analyses ou revues qui se sont spécifiquement intéressées aux résultats de ces essais pour les sous-groupes des patients de plus de 75 ans, dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique et en prévention embolique dans la fibrillation atriale, concluent que les AOD font au moins aussi bien que les AVK en termes d'efficacité, avec une diminution globale du risque d'hémorragies majeures et principalement une diminution du risque d'hémorragie intracérébrale ;[1, 2] ces données chez les patients les plus âgés sont cependant incomplètes et varient selon les molécules, même si les comparaisons de chiffres entre molécules ne sont méthodologiquement pas possibles :

– dans la prévention embolique de la fibrillation atriale, les patients de plus de 75 ans ont un risque d'hémorragie majeure identique aux AVK pour le dabigatran à faible dose (110 mg × 2/j) et pour le rivaroxaban, et un risque diminué d'environ 40 % pour l'apixaban ; la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne est de l'ordre de 10 % mais non significative par rapport aux AVK pour le rivaroxaban, et elle est de l'ordre de 60 % pour le dabigatran à faible dose et pour l'apixaban ;

– dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, les données portent sur un nombre beaucoup plus faible de patients âgés de >>>

**SCHÉMA D'INITIATION DE LA WARFARINE** chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec TP avant traitement > 70 % et INR cible entre 2 et 3

| JOUR | INR | WARFARINE (COUMADINE) |
|---|---|---|
| J0 | ND | 2 cp (4 mg) |
| J1 | ND | 2 cp (4 mg) |
| J2 | ND | 2 cp (4 mg) |
| J3 | < 1,3 | Augmenter à 2 cp et demi (5 mg) |
| | 1,3 ⩽ INR < 1,5 | Maintenir à 2 cp (4 mg) |
| | 1,5 ⩽ INR < 1,7 | Diminuer à 1 cp et demi (3 mg) |
| | 1,7 ⩽ INR < 1,9 | Diminuer à 1 cp (2 mg) |
| | 1,9 ⩽ INR < 2,5 | Diminuer à ½ cp (1 mg) |
| | INR ⩾ 2,5 | Arrêter jusqu'à l'obtention d'un INR < 2,5 (INR tous les jours) puis reprendre à ½ cp (1 mg) |
| J6 ± 1 | INR ⩽ 1,6 | Augmenter la posologie de ½ cp (1 mg) |
| | 1,6 < INR ⩽ 2,5 | Continuer sans modifier la posologie |
| | 2,5 < INR ⩽ 3,5<br>si posologie ⩾ 1 cp (2 mg)<br>si posologie = ½ cp (1 mg) | <br>Diminuer de ½ cp (1 mg)<br>Maintenir à ½ cp (1 mg) |
| | 3,5 < INR < 5 | Supprimer les prochaines doses jusqu'à INR < 3<br>INR quotidien<br>Reprendre à doses réduites |

D'après la réf. 5.
INR : *international normalized ratio* ; TP : taux de prothrombine.

plus de 75 ans et se limitent à la comparaison avec le schéma classique héparine-AVK pour ce qui concerne les hémorragies majeures : pas de différence avec le dabigatran et une réduction de l'ordre de 75 % pour rivaroxaban et apixaban.

En population générale, l'incidence annuelle des hémorragies majeures sous anticoagulants oraux est évaluée *via* les résultats des études de cohorte de patients sous AVK ; elle peut être estimée entre 5 et 10 % pour les patients de plus de 75 ou 80 ans. Pour les AOD, le suivi des registres ou des enquêtes de pharmacovigilance permettra d'avoir une idée de la transposition des résultats des essais dans la « vraie vie » pour ces patients les plus fragiles ; à l'heure actuelle, les résultats publiés de registres sont cohérents avec ceux des essais cliniques, mais les populations considérées sont relativement peu âgées et avec des caractéristiques proches de celles des essais.

Il faut toutefois relativiser ces chiffres de risque hémorragique, qui peuvent paraître impressionnants et qui expliquent la sous-prescription des anticoagulants oraux chez les patients les plus âgés. En effet, il est impératif de considérer le rapport bénéfice-risque de ces traitements, car si le patient âgé est à plus haut risque hémorragique, il est aussi clairement à bien plus haut risque thrombotique. Globalement, que l'on considère les groupes de patients âgés des essais thérapeutiques les plus récents ou des études de cohorte dans la « vraie vie », les patients âgés sont ceux qui ont la réduction du risque embolique la plus importante, et la balance bénéfice-risque penche en faveur de leur utilisation chez les plus vieux.[3] Cela explique par exemple que les dernières recommandations en termes de traitement antithrombotique dans la fibrillation atriale confirment qu'un traitement anticoagulant oral doit être systématiquement proposé pour les plus de 75 ans dans cette indication.

Pour la pratique quotidienne, à l'échelle individuelle, certains éléments doivent toutefois être connus pour tenter de limiter le risque hémorragique inhérent à ces anticoagulants oraux, voire pour évaluer le bénéfice éventuel des AOD par rapport aux AVK dans la population gériatrique.

## Polypathologie et polymédication majorent les risques

Un des éléments principaux à prendre en compte dans la prise en charge des patients de plus de 75 ou 80 ans est la fréquence de la polypathologie. La pathologie thrombo-embolique est donc à cet âge plus fréquemment associée à des comorbidités qui doivent absolument être évaluées car elles peuvent influencer le risque hémorragique des anticoagulants oraux.[4] Certaines pathologies sont connues comme l'augmentant (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, cancer) mais elles sont aussi des situations qui ma-

jorent le risque thrombotique et ne représentent donc pas de réels freins au traitement anticoagulant. En revanche, une atteinte rénale chronique, situation fréquente en gériatrie, contre-indique ou fait fortement déconseiller la prescription des AOD si l'insuffisance rénale est sévère (définie par une clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min, évaluée par calcul avec la formule de Cockcroft) ; à noter que l'utilisation de la formule de Cockcroft est discutée, voire déconseillée, pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire chez les patients âgés, mais qu'elle reste d'actualité dans ce cadre (comme pour le maniement de la plupart des médicaments) car elle a été utilisée dans les essais pour définir une insuffisance rénale comme critère d'exclusion ou critère d'adaptation posologique. Parmi les autres pathologies fréquentes en gériatrie, une altération cognitive est un facteur de non-prescription des AVK, mais il n'a jamais été montré qu'une démence majorait le risque hémorragique, sous réserve bien entendu que les troubles cognitifs soient systématiquement recherchés et que des mesures soient prises pour assurer les prises médicamenteuses et la surveilance biologique ; l'absence de surveillance biologique en cas de traitement par AOD peut alors être vue comme intéressante, mais il faut tout de même assurer une observance rigoureuse de ce type d'anticoagulant dont la durée d'action est brève. L'éducation thérapeutique du patient âgé et/ou de son entourage, indispensable en cas de traitement par AVK, reste ainsi un point important de la prescription des AOD.

Le corollaire de la polypathologie est la polymédication, majorant le risque d'interactions médicamenteuses, facteur de risque important d'hémorragie sous AVK. La liste des médicaments augmentant le risque hémorragique en association avec un AVK est longue. On peut retenir une liste restreinte de médicaments très prescrits chez le sujet âgé : autres antithrombotiques et principalement antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, antifongiques azolés, amiodarone. Les interactions avec les AOD sont moins fréquentes, même si le relatif manque de recul doit inciter à la vigilance quand ces anticoagulants sont utilisés chez des patients âgés polymédiqués ; en tenant compte des prescriptions suffisamment fréquentes en population gériatrique, la liste de médicaments pouvant majorer l'activité anticoagulante se limite actuellement à certains antiarythmiques (amiodarone, vérapamil), à des antibiotiques macrolides (érythromycine, clarithromycine) et aux antifongiques azolés systémiques.

## Quelles adaptations posologiques ?

Pour les AVK, une certaine « sensibilité » des patients âgés explique l'utilisation de posologies plus faibles pour obtenir l'équilibre de l'*international normalized ratio* (INR). Ainsi, il est conseillé de débuter un AVK à une dose divisée par 2 chez les patients âgés (soit environ 4 mg/j de warfarine ou 10 mg/j de fluindione), d'autant que la phase d'initiation du traitement est à plus haut risque hémorragique, notamment du fait du « tatonnement » initial pour trouver la dose d'équilibre propre à chaque patient. L'utilisation de schémas d'initiation spécifiques du sujet âgé est conseillée, et le tableau ci-contre présente pour exemple le protocole de référence pour l'initiation de la warfarine.[4,5] La fréquence de la surveillance biologique et d'éventuelles adaptations posologiques est ensuite d'autant plus rapprochée qu'il existe des pathologies aiguës ou des comédications intercurrentes qui sont des situations à risque de déséquilibre du traitement.

Pour les AOD, leur marge thérapeutique large explique l'absence de surveillance biologique systématique et expose *a priori* moins à des variations de l'activité anticoagulante. Il faut cependant être très attentif aux adaptations posologiques propres à chaque AOD et à chaque indication. Ces adaptations posologiques sont plus ou moins étayées par les schémas thérapeutiques utilisés dans les essais cliniques ou déduites de considérations pharmacologiques, et se fondent soit sur l'âge, soit sur le poids, soit sur la fonction rénale évaluée par la formule de Cockcroft (par exemple, diminution le plus souvent des doses d'AOD dès que la clairance calculée est à moins de 50 mL/min).

## CONCLUSION

L'augmentation du risque hémorragique des anticoagulants oraux chez les patients âgés ne doit pas les priver de médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité. Ce message est d'autant plus important que ce sont aussi des patients à haut risque thrombotique et qu'il est démontré que la balance bénéfice-risque des anticoagulants oraux est en faveur de leur utilisation en population gériatrique. Cela ne doit pas empêcher le praticien d'adapter le maniement de ces médicaments à la situation individuelle de chaque patient âgé, complexe par sa polypathologie et sa polymédication. Dans ce cadre, le recul n'est pas très important pour l'utilisation des AOD chez les plus âgés, avec des données peu nombreuses pour les plus de 85 ans, mais leurs avantages potentiels en termes de diminution du risque d'hémorragie intracérébrale et de praticité d'utilisation incitent à ne pas interdire leur utilisation dans cette population en étant vigilants sur les informations qu'apportera le suivi de tels patients dans la « vraie vie ».

## RÉFÉRENCES

1. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. Thromb J 2014;12:21.
2. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:215-24.
3. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention with oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. Circ J 2013;77:1380-8.
4. Pautas E. Risque des antivitamine-K et particularités de leur maniement chez le sujet âgé. Rev Prat 2009;59:1377-81.
4. Siguret V, Gouin I, Debray M, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. Am J Med 2005;118:137-42.



**DIDIER HOUSSIN**[1]
didier.houssin@hceres.fr

EN DÉBAT

La prochaine Conférence de Paris sur les changements climatiques pourrait être l'occasion de mettre en avant les impacts sanitaires liés au changement climatique et de valoriser les mesures ayant tout à la fois un impact bénéfique à court terme sur la santé et à long terme pour le climat.

# La santé au secours des négociations sur le climat

Dans le cadre des Nations unies et du traité signé en 1992, des négociations internationales en vue de maîtriser le changement climatique ont été engagées depuis 1995 à Berlin. Elles nous touchent de près, puisque c'est à Paris qu'elles se poursuivront en décembre 2015. Ces négociations s'annoncent difficiles.

Si la prise de conscience existe, de nombreuses personnes doutent de la réalité d'un changement critique du climat. Plutôt que son réchauffement, elles en redoutent le refroidissement et son terme, la mort thermique inéluctable, fût-elle lointaine, de notre monde. D'autres, observatrices attentives des banquises ou des glaciers, estiment qu'il se passe quelque chose mais doutent que l'homme, du fait de ses activités, ait à en porter la responsabilité. D'autres encore, sont moins dubitatives mais jugent lointaines à tous égards, sinon heureuses, les conséquences du phénomène, et ne perçoivent pas l'urgence de réagir.

Dans ce contexte de perception par le public, les négociateurs se heurtent à des difficultés économiques et diplomatiques, liées aux exigences de développement, très fortes dans de nombreux pays, et aux incertitudes sur les technologies anti-réchauffement. L'objectif est ambitieux, mais le pouvoir de décision est faible et chaque État, souverain, défend ses intérêts. Les progrès sont lents.

Après l'échec relatif des négociations à Copenhague en 2009, l'attention fut attirée sur la faible place prise par les arguments de santé publique dans leur conduite. Des initiatives visèrent alors à mieux mettre en avant les impacts sanitaires liés au changement climatique, à identifier comment la dimension de santé publique pourrait être mieux prise en compte,[1] et à mobiliser le monde de la santé dans cette perspective.[2]

## Santé et climat : il est possible de gagner sur les deux tableaux

Cela pourrait sembler superflu, tant les liens entre climat et santé font partie de l'expérience quotidienne de la médecine. « *C'est l'humide et le froid qu'il nous faut pour la médecine.* »[3] Ce n'est pas en s'appuyant sur l'expérience de la saisonnalité des maladies que le monde de la santé pourra venir au secours des négociations sur le climat.

Il le fera en avançant l'argument massue que des mesures, qui sont porteuses d'effets bénéfiques sur la santé de la population à court terme, sont aussi à même d'avoir un effet bénéfique sur le climat à long terme. Le médecin, ayant aussi en charge la protection de la santé publique, est sans doute un des mieux placés pour porter avec conviction cet argument de santé publique à la connaissance des négociateurs. Il sera d'autant plus motivé à le faire qu'il lui arrive rarement de voir son action récompensée par un co-bénéfice, c'est-à-dire permettant de gagner sur deux tableaux à la fois. En matière de santé, ce genre de « divine surprise » est rare : le bénéfice se compense en général par un risque ou un coût.

Cet argument de la santé publique serait cependant affaibli s'il était utilisé à tort et à travers. Il est préférable de ne pas mettre l'accent sur des mesures dont l'effet sur le changement climatique serait très indirect ou qui réclameraient un changement majeur des comportements humains. Ainsi, une recommandation de passage à une alimentation végétarienne pour éviter les impacts climatiques liés à l'élevage, notamment des bovins, se heurterait au fait que l'alimentation humaine est équilibrée et que le plaisir pris à manger prend une place importante dans les comportements alimentaires. En revanche, la promotion de régimes mieux équilibrés, faisant une large place aux fruits et légumes, permettrait de prévenir l'obésité, les maladies cardiovasculaires et les cancers tout en participant à la maîtrise du changement climatique.

Qu'il s'agisse des conflits, des tremblements de terre, des grandes inondations, des sécheresses ou des famines, ce n'est pas non plus en évoquant la prévention des impacts sanitaires de ces catastrophes que l'argument de santé publique sera le mieux porté. Prévenir les décès liés à ces événements est crucial en termes de santé publique, mais ces mesures de prévention n'auront, en tant que telles, aucun effet sur le changement climatique.

[1] D. Houssin a été directeur général de la Santé de 2005 à 2011, et est conseiller de l'Organisation mondiale de la santé en matière de sécurité sanitaire depuis 2011.

D. Houssin déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

# EN DÉBAT


© ISTOCKPHOTO.COM/NICOLAS

## Mobilité et qualité de l'air

Les mesures qui s'inscrivent le plus nettement dans le cadre du co-bénéfice concernent d'abord la mobilité, en milieu urbain mais aussi rural. Marcher ou faire du vélo quand on le peut en sécurité est un comportement qui peut contribuer à réduire le brûlage des carburants fossiles, donc les émissions de gaz à effet de serre. Un tel comportement sera d'autant plus encouragé que les politiques d'aménagement et de transport le favoriseront.

Les mesures visant l'amélioration de la qualité de l'air sont sans doute les plus importantes dans la stratégie d'atténuation vis-à-vis du changement climatique, car elles sont cruciales en termes de santé publique.[4] Le médecin est en première ligne pour témoigner des impacts sanitaires de la pollution de l'air : affections respiratoires (bronchites aiguës ou chroniques, asthme, cancer du poumon), affections cardiovasculaires, maladies de la sphère oto-rhino-laryngée (rhinites, laryngites), conjonctivites. Il peut plaider pour que la qualité de l'air, qu'il respire d'ailleurs lui-même aussi, s'améliore. Les mesures indispensables touchent l'aménagement urbain et les transports, mais aussi la production d'énergie, l'industrie, la construction des bâtiments et le chauffage des immeubles. Le co-bénéfice trouve là sa forme la plus directe : d'un côté la prévention des maladies respiratoires et cardiovasculaires, fardeaux importants en termes de santé publique, de l'autre la réduction des émissions de gaz à effet de serre.

La mobilisation des médecins au service des négociations sur le climat constituerait un renversement de perspective. Le *Plan national d'adaptation au changement climatique* adopté en 2011 avait une composante santé visant à faire face aux risques pour la santé liés aux effets qualitatifs du changement climatique.[5] L'approche nouvelle serait de s'appuyer sur des arguments de santé publique pour mettre en œuvre la stratégie d'atténuation du changement climatique.[6]

En contrepartie, peut-être les défenseurs du climat de demain viendront-ils alors au secours des populations d'aujourd'hui pour lesquelles, dans de nombreux pays du monde, l'urgence est de pouvoir accéder à des soins sûrs et de qualité, et sans que cet accès soit synonyme de faillite économique !

**RÉFÉRENCES**
1. World Health Organization, Conference report on health and climate change, Geneva, 27-29 August, 2014, p. 7-8. http://www.who.int/globalchange/mediacentre/events/climate-health-conference/en/
2. International Sustainability Unit, Putting Health at the centre of the Climate Change debate: the role of the health community in the run up to COP 21, London, 25th February 2015. http://www.princeofwales.gov.uk/media/speeches/speech-hrh-the-prince-of-wales-meeting-about-putting-health-the-centre-of-the-climate
3. Céline LF. Voyage au bout de la nuit. Paris : Gallimard (Folio), 1952:437.
4. Haut Conseil de la santé publique. Toussaint JF pour le groupe « Adaptation et Prospective. Veille Santé-Climat ». Rapport sur les impacts sanitaires de la stratégie d'adaptation au changement climatique (Méthodologie de recherche et d'évaluation. Observations et recommandations), janvier 2015, p. 56.
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux risques pour la santé liés aux effets qualitatifs du changement climatique, 27 novembre 2009, www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20091127_risqueschgtclima.pdf
6. Haut Conseil de la santé publique, op. cit., p. 35-6.



ANDRÉ GRIMALDI
andre.grimaldi@aphp.fr

EN DÉBAT

On a redécouvert ce qu'on savait et qu'on avait un peu oublié : le risque cardiovasculaire des hypoglycémies sévères chez les patients ayant un diabète de type 2 évoluant depuis plus de 10 ans et/ou ayant un risque cardiovasculaire important. Patients pour lesquels les objectifs glycémiques doivent être revus à la hausse.

# L'hypoglycémie est-elle dangereuse dans le diabète de type 2 ?

Les manuels anciens de diabétologie insistaient sur le risque lié aux hypoglycémies chez les patients diabétiques traités par insuline et/ou sulfamides hypoglycémiants.

L'activation du système neuro-sympathique et la sécrétion adrénergique provoquées par l'hypoglycémie expliquent, en effet, la poussée d'hypertension artérielle systolique, la tachycardie, l'activation plaquettaire et l'augmentation de la viscosité sanguine, à l'origine de possibles accidents cardiovasculaires, en particulier chez les patients à risque et singulièrement chez les personnes âgées. De plus, l'hypoglycémie entraîne une hypokaliémie avec un allongement de l'espace QT pouvant être à l'origine de troubles du rythme ventriculaire susceptibles de provoquer une mort subite. On insistait aussi sur la neuroglucopénie pouvant être responsable de déficits neurologiques l'origine de traumatismes plus ou moins sévères (comportements violents, chutes, accidents sur la voie publique). Enfin, on soulignait la gravité des comas hypoglycémiques prolongés entraînant le décès dans 5 % des cas ou susceptibles de laisser des séquelles neurologiques. Il était classique de souligner la fréquence moindre mais la gravité plus grande des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiants par rapport aux hypoglycémies provoquées par l'insuline. On l'expliquait par le caractère à la fois progressif et prolongé de l'hypoglycémie sous sulfamides justifiant une hospitalisation systématique et une perfusion de sérum glucosé pendant 2-3 jours. Faute d'étude bien menée, le risque était jugé identique pour tous les sulfamides hypoglycémiants.

## Les années 1990 : il faut intensifier le traitement !

En 1993 est publiée l'étude DCCT[1] portant sur le diabète de type 1, démontrant le bénéfice d'un traitement insulinique intensif, non seulement sur les complications de micro-angiopathie mais également de macro-angiopathie et ce malgré une multiplication par 3 des hypoglycémies sévères nécessitant l'assistance d'une tierce personne. En outre, dans cette étude, on n'avait pas noté de conséquence des hypoglycémies sévères répétées sur les fonctions cognitives.

En 1998 est publiée l'étude UKPDS[2] réalisée chez des diabétiques de type 2. Là encore, le traitement « intensif » par sulfamides ou insuline montre une réduction des infarctus du myocarde de 16 %, à la limite de la significativité (p = 0,052) malgré l'augmentation des hypoglycémies. Ces deux études réalisées chez des patients ayant un diabète récent et en prévention cardiovasculaire primaire vont par ailleurs montrer de façon concordante, au cours du suivi ultérieur des patients, un bénéfice rémanent du traitement intensif plus de 10 ans après la fin de l'étude, alors même que l'hémoglobine glyquée (HbA1c) des patients des groupes « intensif » et « contrôle » est devenue comparable.

À la suite des résultats de ces études démontrant qu'une diminution de 1 point d'HbA1c entraîne une réduction de 30 % du risque de micro-angiopathie, l'ensemble de la communauté diabétologique s'est donc focalisée sur la nécessité d'intensifier le traitement, dans le diabète de type 2 comme dans le diabète de type 1. On insistait sur l'importance d'une « titration » active des traitements, en particulier grâce à l'augmentation des doses d'insuline.[3] Le risque des hypoglycémies était sous-estimé, d'autant que des études réalisées en unités de soins intensifs cardiologiques, de réanimation polyvalente ou de chirurgie cardiaque montraient l'intérêt du traitement énergique de l'hyperglycémie grâce à des perfusions insuliniques.[4-6] Au cours de ces études randomisées, les patients bénéficiant d'un traitement insulinique intensif avaient plus d'hypoglycémies mais apparemment sans conséquence ni ischémique ni arythmique.[7] Il y avait bien quelques études suggérant que la mortalité >>>

Service de diabétologie métabolisme, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

A. Grimaldi déclare des conférences et expertises ponctuelles pour les laboratoires Sanofi, Novo, Lilly, MSD, Merck Serono, Novartis, AstraZeneca, GSK, VitalAire, Roche, LifeScan.

dans les 2 ans suivant un infarctus chez les patients diabétiques dépendait non seulement du degré d'hyperglycémie à l'admission mais aussi des hypoglycémies éventuelles durant l'hospitalisation, mais elles étaient de moindre importance.[8] Par ailleurs, les études épidémiologiques montraient que la corrélation entre l'hyperglycémie et le risque cardiovasculaire était trouvée dès le stade de prédiabète et même pour des valeurs hautes de la normale glycémique. La tendance générale était donc à l'abaissement des objectifs de glycémie (moins de 1 g/L en préprandial, moins de 1,40 g/L 2 heures après le repas, et HbA1c à moins de 6,5 %) et à l'intensification des traitements.

## 2008 : le coup de tonnerre de l'étude ACCORD

Cette étude[9] portant sur 10152 patients âgés de 62 ans ayant un risque cardiovasculaire important, avec une durée de diabète de 10 ans, visait à comparer un traitement « encore plus intensif » à un traitement « standard ». L'objectif était d'obtenir une HbA1c inférieure à 6 % avec au moins 50 % des glycémies à jeun inférieures à 1 g/L et au moins 50 % des glycémies postprandiales inférieures à 1,40 g/L. L'hypoglycémie apparaissait si anodine que le protocole de l'étude prévoyait de ne diminuer les doses de médicaments hypoglycémiants qu'en cas de survenue d'hypoglycémie sévère nécessitant une aide médicale. Heureusement, l'objectif n'a pas été atteint puisque l'HbA1c du groupe intensif n'a été que de 6,4 % *versus* 7,5 % dans le groupe contrôle ! L'étude a montré une diminution des infarctus non fatals de 24 % (p = 0,004) mais une augmentation des décès de 22 % (p = 0,04) et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire de 35 % (p = 0,02), ce qui entraîna l'arrêt prématuré de l'étude au bout de 3 ans et demi. L'augmentation relative importante de 22 % de la mortalité toutes causes correspondait en fait à une augmentation absolue assez faible de 3 ‰ patients par an, et ce en raison du taux bas de mortalité du groupe « contrôle » de l'étude ACCORD de seulement 1,14 % par an, très inférieur à celui observé dans toutes les études comparables. De même, l'étude VADT *(Veterans Administration Diabetes Trial)*[10] portant sur 1791 hommes n'a montré aucun bénéfice cardiovasculaire du traitement intensif et même une augmentation non significative de la mortalité cardiovasculaire de 23 %, malgré une différence plus importante d'HbA1c (6,9 % dans le groupe « traitement intensif » *vs* 8,4 % dans le groupe « contrôle »). Enfin, l'étude ADVANCE[11] n'a montré ni bénéfice ni aggravation du risque cardiovasculaire dans le groupe « traitement intensif » ayant une HbA1c de 6,5 % (correspondant à l'objectif fixé) comparativement au groupe « traitement standard » ayant une HbA1c à 7,3 % (la mortalité était dans l'étude ADVANCE de 1,92 % par an).

En conclusion, ces études démontraient que chez les patients à haut risque, soit en raison d'antécédents cardiovasculaires, soit en raison de l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, l'objectif d'atteindre une HbA1c inférieure à 7,5 % ou même 8 % n'entraînait pas de bénéfice.

On a donc deux conclusions apparemment contradictoires mais en réalité complémentaires :

– il existe un bénéfice important et rémanent d'un traitement intensif de la glycémie au début du diabète chez les personnes à faible risque cardiovasculaire, y compris en cas de survenue d'hypoglycémies sévères ;

– au contraire, le traitement hypoglycémiant intensif chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou ayant un diabète ancien n'apporte pas de bénéfice, voire comporte un risque d'aggravation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Reste à expliquer les raisons de cette surmortalité provoquée par le traitement intensif. La raison la plus évidente, dans l'étude ACCORD, était l'augmentation des hypoglycémies sévères nécessitant une assistance médicale. Elles étaient en effet 3 fois plus fréquentes (3,1 % par an) dans le groupe « traitement intensif » que dans le groupe « standard » (1 % par an). Certes, les patients des 2 groupes ayant eu une hypoglycémie sévère avaient une mortalité augmentée, mais les hypoglycémies sévères étaient plus fortement corrélées à la mortalité dans le groupe « standard » (mortalité multipliée par 4) que dans le groupe « intensif » (mortalité multipliée par 2). Par ailleurs, il n'existait pas de corrélation temporelle évidente entre la survenue de l'hypoglycémie sévère et le décès d'origine cardiovasculaire. Le décès pouvait survenir 6 mois ou 1 an, voire 1 an et demi après l'enregistrement de l'hypoglycémie sévère, ce qui rendait incertaine l'attribution de la mort à l'hypoglycémie. L'analyse des hypoglycémies au cours de l'étude ADVANCE a révélé des constats absolument similaires.

## Deux questions

**1.** Comment expliquer que l'hypoglycémie sévère soit certes moins fréquente mais plus dangereuse chez les patients ayant un traitement standard que chez les

## CE QUI EST NOUVEAU

- On a redécouvert ce qu'on connaissait et qu'on avait eu tendance à oublier : le risque cardiovasculaire des hypoglycémies sévères chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline ou sulfamides (ou glinides).
- Chez les diabétiques de type 2, la survenue d'hypoglycémies sévères est à la fois un facteur de risque (causal) d'accidents cardiovasculaires ischémiques ou rythmiques et un marqueur de risque car ces hypoglycémies sévères surviennent surtout chez des patients à haut risque cardiovasculaire.
- La répétition d'hypoglycémies sévères entraîne un émoussement de la réaction neurovégétative et de la sécrétion adrénergique (réaction adaptative) et une moindre perception des symptômes d'alerte (réaction « inadaptée » provoquant un cercle vicieux).

patients ayant un traitement intensif ?
**2.** L'hypoglycémie est-elle un facteur causal ou seulement un marqueur du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire ?

Il est bien connu que chez les patients diabétiques, de type 1 comme de type 2, la répétition d'hypoglycémies entraîne un phénomène d'adaptation, avec une diminution de la réponse neuro-adrénergique responsable à la fois d'une plus grande tolérance neurologique et cardiovasculaire de l'hypoglycémie (effet protecteur « adapté ») et d'une moindre perception des symptômes d'alerte (effet « inadapté » induisant un véritable cercle vicieux).[12, 13]

Il est donc très vraisemblable que dans les groupes « traitements intensifs » des études d'intervention, les hypoglycémies fréquentes soient passées inaperçues notamment la nuit, tandis que la diminution de la réponse adrénergique explique la moindre augmentation du risque relatif de mortalité.

Ainsi, dans l'étude ADVANCE, les hypoglycémies sévères furent près de 2 fois plus fréquentes (2,7 % *vs* 1,7 %) mais 2 fois moins graves dans le groupe « intensif » que dans le groupe « contrôle », si bien que la mortalité cardiovasculaire globale ne fut pas différente entre les 2 groupes. Il en a été de même dans l'étude ORIGIN[14] ayant comparé, chez 12 537 patients diabétiques de type 2 récents ou prédiabétiques à haut risque cardiovasculaire, un traitement par l'insuline glargine à un traitement standard.

L'analyse des facteurs de risque de survenue d'hypoglycémie sévère a permis de retenir de façon concordante, les facteurs suivants : la durée du diabète supérieure à 10 ans, l'existence de complications du diabète, l'âge des patients supérieur à 65 ans, la présence de trouble des fonctions cognitives, l'existence d'antécédents d'hypoglycémie, un indice de masse corporelle inférieur à 25 ou une perte de poids, l'existence d'une insuffisance rénale ou cardiaque ou hépatique, et enfin soit une HbA1c inférieure à 6,5 %, soit une HbA1c supérieure à 9 %.[15, 16]

En effet, le diabète de type 2 est une maladie évolutive. Lorsque la carence insulinique s'aggrave, non seulement l'HbA1c s'élève mais le diabète devient plus instable avec une altération de la contre-régulation hormonale semblable à celle observée dans le diabète de type 1. Si bien que la fréquence des hypoglycémies sévères, 3 fois moindre au début du diabète de type 2 qu'au cours du diabète de type 1 insulinoprive, s'en rapproche lorsque le diabète de type 2 devient insulino-nécessitant, surtout lorsque plusieurs injections quotidiennes d'insuline sont nécessaires.

Par ailleurs, l'existence d'un diabète très mal équilibré avec une HbA1c supérieure à 9 % témoigne bien souvent d'un défaut d'observance et d'autosurveillance des patients, pouvant expliquer la fréquence accrue des hypoglycémies sévères malgré une diminution des hypoglycémies modérées ou mineures.

**ATTENTION AUX HYPOGLYCÉMIES NOCTURNES QUI PEUVENT PASSER INAPERÇUES !**

**CONCLUSIONS PRATIQUES**

Elles se résument en 7 points :[17]
– la prescription de sulfamides hypoglycémiants ou d'insuline nécessite une éducation sur le risque hypoglycémique, sa prévention et son traitement ;
– les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiants se voient surtout en début de traitement. Il faut donc commencer par des doses très faibles et prévenir le patient que les hypoglycémies surviennent volontiers en fin de matinée ou plus encore en fin d'après-midi. C'est pourquoi le contrôle glycémique le plus important chez ces patients est celui de fin d'après-midi ;
– l'objectif d'équilibre glycémique doit être modulé en fonction du risque cardiovasculaire du patient. Si ce risque est élevé (diabète de plus de 10 ans, association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, âge de plus de 70 ans), l'objectif doit être une HbA1c inférieure à 7,5 % ou 8 % sans hypoglycémie sévère ;
– la survenue d'hypoglycémies modérées ou mineures doit entraîner des adaptations du traitement, sans attendre la survenue d'hypoglycémies sévères ;
– la survenue d'une hypoglycémie sévère témoigne en général d'un diabète de type 2 « évolué » justifiant non seulement une révision du traitement hypoglycémiant et de l'autosurveillance glycémique mais aussi une évaluation du risque cardiovasculaire et, si nécessaire, une intensification du traitement préventif par statines, traitement antihypertenseur et, en cas de prévention secondaire, aspirine ;
– les nouveaux antidiabétiques oraux, en particulier les gliptines, ont l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémies. Elles sont donc particulièrement intéressantes en deuxième ligne en association à la metformine chez les patients à haut risque d'hypoglycémie sévère (patients coronariens ou personnes âgées). Toutefois, concernant le risque cardiovasculaire, l'étude SAVOR[18] montre, concernant la saxagliptine, une non-infériorité en ce qui concerne les accidents ischémiques, mais une augmentation significative de l'insuffisance cardiaque. Pour sa part l'étude TECOS récemment publiée[19] ayant comparé la sitagliptine à un placebo en ajout *(« add on »)* du traitement standard ,avec un objectif d'HbA1c identique entre les deux groupes, est rassurante. Les taux d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux non mortels et de mortalité cardiovasculaire sont strictement identiques dans les deux groupes, sans excès d'épisodes d'insuffisance cardiaque ;
– toutefois le bénéfice des gliptines en termes d'hypoglycémie est amoindri par le fait que la carence insulino-sécrétoire évolutive au cours du diabète de type 2 oblige à une escalade thérapeutique, conduisant très souvent à une bi- ou à une trithérapie comportant sulfamides et gliptines. En pareil cas, il est prudent lors de l'instauration du traitement par gliptines de diminuer la dose de sulfamides.

# EN DÉBAT


## RÉFÉRENCES

1. The Diabetes Control and Complications Trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
3. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al for the 4-T study group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
4. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
5. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. Ann Thorac Surg 2000;70:145-50.
6. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. Cardiovasc Res 1997;34:248-53.
7. Malmberg KA, Rydén LE, Efendic S for the Multicenter Study Group. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial: DIGAMI. Diabetes Care 1994;17:1007-14.
8. Svensson A, McGuire DK, Abrahamsson P, Delborg M. Association between hyper and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J 2005;26:1255-61.
9. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. for the ACCORD investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:B5444.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. for the VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.
11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. for the ADVANCE collaborative group. Severe hypoglycaemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-8.
12. Cryer PE. Severe hypoglycaemia predicts mortality in diabetes. Diabetes Care 2012;35:1814-6.
13. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. Diabetes Care 2010;33:1389-94.
14. The ORIGIN trial investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. Eur Heart J 2013;34:3137-44.
15. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ 2013;347:F4533.
16. The ORIGIN trial investigators. Predictors of non severe and severe hypoglycaemia during glucose lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN Trial. Diabetes Care 2015;38:22-8.
17. Seaquist ER, Fish L, Anderson J, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-95.
18. Scirica B, Bhatt DL, Braunwald E, et al. for the SAVOR-TIMI 53 steering committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.

**Économie de la santé.** L'évaluation médico-économique a-t-elle une place dans les décisions prises pour financer les soins ? L'association même des deux termes est paradoxale, tant leurs objectifs s'opposent, l'un affirmant la primauté du secours, quand l'autre s'intéresse aux moyens de supporter la dépense. Pourtant, ces approches peuvent se compléter, et leur alliance est indispensable.

# Évaluation médico-économique : une aide au juste choix ?

**MARINE JEANTET**
CNAMTS, 75020 Paris, France
marine.jeantet@cnamts.fr

**ALAIN LOPEZ**
IGAS, 75015 Paris, France
alain.lopez@igas.gouv.fr

M. Jeantet et A. Lopez déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

L'insertion de l'évaluation médico-économique dans les procédures de décision est récente en France, alors qu'elle existe depuis les années 1990 en Angleterre. Elle porte principalement sur les produits de santé innovants et coûteux et sert de référence dans la négociation des prix. Faute de recul, il est encore difficile d'apprécier son importance exacte, très peu de prix ayant été fixés en application de cette nouvelle procédure. Seuls les vaccins bénéficient d'une antériorité en matière d'évaluation médico-économique, mais plutôt pour établir la stratégie vaccinale des nouveaux vaccins.

En dehors de ces deux domaines, la place de l'évaluation médico-économique dans les processus de décision est donc plutôt réduite. La plupart des recommandations de pratique clinique de la Haute Autorité de santé (HAS) ne s'appuient pas sur une évaluation médico-économique. Enfin, très peu d'évaluations portent sur les parcours et sur les organisations de soins.

## L'exemple (ou le contre-exemple) anglais

Dans d'autres pays européens, comme l'Angleterre ou la Suède, l'évaluation médico-économique sert à déterminer le panier de soins remboursables. En Angleterre, la décision est fonction d'un seuil monétaire rapportant l'efficacité thérapeutique additionnelle du produit au supplément de coût induit. Toutefois, ce seuil ne s'applique pas pour certains traitements, comme par exemple les traitements en fin de vie, les anticancéreux ou les médicaments orphelins. >>>

© BSIP/SPL

L'archivage centralisé des images numérisées est-il plus efficace et moins coûteux que l'archivage séparé ?

Si l'exemple anglais n'est pas toujours à suivre, il est possible d'en tirer certains enseignements. Ainsi, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a introduit l'analyse coût/efficacité dans toutes les recommandations de pratique clinique et de santé publique. Pour ce faire, il finance des recherches universitaires médico-économiques. Le lien avec le milieu académique est central et a contribué de manière essentielle à l'expansion de la capacité de recherche en économie de la santé en Angleterre. Le *National Institute of Health Research* oriente ainsi l'effort de recherche vers des sujets touchant concrètement aux pratiques professionnelles et aux résultats de santé, notamment vers ceux jugés inefficients.

L'Angleterre se distingue également sur la place réservée aux parties prenantes à toutes les étapes d'évaluation. Le choix des sujets traités fait l'objet de débats. Des groupes de patients et les sociétés savantes peuvent faire des suggestions. Les projets d'avis et de recommandations sont publiés sur le site Internet à chaque étape du processus. Les réunions des commissions sont également ouvertes au public. La transparence du processus est un principe fondamental du fonctionnement du NICE car il permet une meilleure acceptabilité des recommandations finales par le public et les professionnels de santé.

## Pour une évaluation ni « informationnelle » ni « décisionnelle »

Une connaissance sans utilité pour l'action, dans le domaine de la santé, ne mérite sans doute pas grande attention. À quoi bon mesurer le rapport coût/efficacité d'une intervention en santé si cette information est sans conséquence sur la décision de financement ? Pourtant, c'est le cas en France. Pourrait-il en être autrement ?

Une intervention en santé, un médicament nouveau pourraient ne pas faire l'objet d'un financement public, en raison d'une faible efficacité, néanmoins bien réelle, obtenue à un coût trop élevé ? Quelle serait la valeur de ce « trop élevé » ? Qui prendrait la responsabilité de priver un mourant d'une petite chance de guérison, au prétexte que cela coûterait trop cher à la collectivité ? L'exercice, cruel, conduirait à fixer un prix à la vie humaine, au-delà duquel elle pourrait être sacrifiée. Cependant, quand la ressource publique est limitée, une dépense importante pour secourir quelques-uns réduit les moyens de faire face aux besoins de beaucoup d'autres.

Le dilemme est difficile à trancher. Faut-il opter pour la dépense la plus utile au plus grand nombre ou accepter de financer, au profit d'un seul, une intervention en santé même peu efficace quoi qu'il en coûte ? Quelle est la juste décision ?

Une évaluation médico-économique ne répondra pas à la question. Quant au dilemme ainsi exposé, il oppose de façon caricaturale deux partis, l'intérêt collectif face à l'intérêt individuel, dont la suprématie de l'un ou de l'autre serait tout aussi moralement contestable. Aussi, plutôt que de prétendre faire osciller entre eux la décision publique, il vaut mieux chercher le meilleur équilibre possible. C'est heureusement ce qui se passe dans les faits, mais de façon approximative, souvent maladroite et opaque, quand le financeur n'est pas suffisamment éclairé sur les conséquences de ses choix inévitables, quand ne sont pas mis en perspective et débattus les critères à prendre en compte pour déterminer la juste décision.

Les évaluations médico-économiques ne font que hiérarchiser entre elles les interventions en santé en fonction de leur rapport coût/efficacité plus ou moins grand. Elles ne sauraient être le seul élément à partir duquel il conviendrait de juger la pertinence d'un financement. La gravité de la pathologie, la sensibilité de la population au problème de santé considéré, les progrès scientifiques envisageables, les limites actuelles de la connaissance sont autant d'arguments susceptibles de peser légitimement sur une décision de financement. Si l'évaluation « informationnelle » est assez vaine, l'évaluation « décision-

## L'ARCHIVAGE DES IMAGES RADIOLOGIQUES NUMÉRISÉES DANS LA RÉGION CENTRE

Répondant à un appel à projets lancé par la Direction générale de l'offre de soins, l'agence régionale de santé (ARS) de la région Centre a souhaité que les établissements de santé et les professionnels de santé organisent un archivage centralisé des images radiologiques numérisées, afin d'éviter les redondances d'examens et d'optimiser la dépense collective faite pour assurer cette fonction.

Comme c'est le cas le plus souvent, chaque établissement organisait séparément cet archivage, et avait investi en conséquence pour réaliser cette opération (personnels affectés sur cette fonction, contrats passés avec des prestataires extérieurs). Rien ne prouvait qu'une mutualisation de cette fonction d'archivage assure les mêmes commodités que les dispositifs existants, pour une dépense moindre. En l'absence de cette preuve, il était difficile de convaincre les établissements de santé et les professionnels libéraux de la région de s'engager dans un tel projet. L'ARS a alors engagé une évaluation médico-économique pour comparer les rapports coût/avantage entre les deux types d'organisation, archivages séparés et archivage centralisé.

Une équipe universitaire a été chargée de cette évaluation. Peu familière avec ce type d'approche évaluative, l'ARS a été en difficulté pour établir le cahier des charges de cette étude et en suivre l'avancée. Le projet a pris du retard. Il a fallu prendre des décisions. Des crédits ont été dégagés, (conseil régional, Fonds européen…). Ils ont facilité l'adhésion de tous à la réalisation de ce projet de centralisation de l'archivage. Le projet a donc été financé sans savoir s'il était efficient. Il faut espérer que les résultats de l'évaluation médico-économique, quand ils seront connus, apportent la preuve que l'organisation de l'archivage finalement retenue est plus efficace et moins coûteuse que la précédente.

L'absence d'évaluation médico-économique n'empêche pas de prendre des décisions. Mais, sans l'éclairage que cette évaluation apporte, la décision prise peut ne pas être pertinente et avoir des conséquences dispendieuses.

nelle » n'a guère de sens quand il s'agit de situer une décision de financement par rapport à un ensemble de critères médicaux et sociaux. Ainsi, l'option anglaise fixant un seuil d'efficience normatif devrait être repoussée. Pour autant, il faut savoir jusqu'où nous pouvons consentir à financer une intervention en santé, au vu de son rapport coût/efficacité. Ce niveau de consentement collectif ne saurait être établi une fois pour toutes, servir de norme pour toutes les situations, car il ne peut être le résultat de l'application d'une formule mathématique mais devrait être recherché au cas par cas, en pondérant entre eux les différents arguments ayant à peser sur la décision.

Il conviendrait donc de déterminer d'abord le cadre de la décision publique, c'est-à-dire les principes structurant les arbitrages, la finalité de l'évaluation médico-économique ainsi que la procédure d'examen permettant le débat public et l'analyse des arguments à considérer avant de financer une intervention en santé.

Ce cadre de décision établi, les évaluations médico-économiques devraient concerner aussi bien les produits de santé que les stratégies et les organisations de soins, et être réservées aux seuls sujets où l'enjeu de santé et économique est important, à l'issue d'un choix transparent. Les réévaluations de ces situations, au vu des données en vie réelle, des progrès des connaissances scientifiques, devraient être régulières. Enfin, un plan de développement des laboratoires d'évaluation appuyés sur la recherche est à concevoir et à appliquer.

Ainsi, malgré les critiques faites sur la qualité des évaluations médico-économiques, leurs méthodes et leurs résultats, leur développement doit être poursuivi pour prendre de plus justes décisions. Les progrès médicaux imposeront en effet de faire des choix de financement de plus en plus difficiles. Si le cadre de la décision publique et les moyens de le mettre en œuvre ne sont pas redéfinis, il est à craindre que les conflits, certes inévitables sur ces questions de santé, deviendront de plus en plus difficilement gérables.

## LA PERTINENCE DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTICANCÉREUSES EN HOSPITALISATION À DOMICILE

En 2005, la HAS a réalisé un travail d'analyse économique et organisationnelle comparant les coûts des chimiothérapies réalisées en hospitalisation complète, en hospitalisation de jour, en hospitalisation à domicile (HAD) ainsi que dans le cadre de réseaux de soins.

L'examen des données issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information et de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé montrait que le coût d'une journée de chimiothérapie à domicile était moins élevé. Mais la chimiothérapie à l'hôpital était moins coûteuse du fait d'une durée de séjour plus courte que la durée des soins en HAD. Il reste à savoir si ces différences de durée de séjour s'expliquent par des différences de prestations (la chimiothérapie à domicile allant avec la prise en charge d'autres problèmes de santé de la personne). Comparée aux prises en charge en milieu hospitalier, la pratique à domicile paraît assez neutre sur le plan des résultats des soins et des effets indésirables potentiels, mais satisfait davantage les patients.

Cette étude sera actualisée en 2015. Si c'est en hospitalisation que le coût est le plus élevé, les deux arguments de la satisfaction du patient et du souci de la dépense se compléteront pour justifier une stratégie de développement plus volontariste des chimiothérapies en HAD.

Si, au contraire, c'est en HAD que le coût est le plus élevé, il conviendra alors de se prononcer sur le seuil au-delà duquel le différentiel de satisfaction du patient ne suffira pas à justifier le développement volontariste des chimiothérapies à domicile. En effet, pourquoi s'intéresser aux coûts si la préférence des patients, une fois établie, doit emporter la décision publique ? L'opportunité de la dépense devrait aussi s'apprécier en termes d'impact budgétaire total. Cependant, le décideur pourra également choisir de modifier les tarifs pour rendre efficientes les chimiothérapies à domicile.

Cet exemple montre que les travaux médico-économiques ne suffisent pas pour prendre la décision, mais qu'ils permettent d'argumenter les choix.

**RÉSUMÉ LES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES ET LA RECHERCHE D'UNE JUSTE DÉCISION EN SANTÉ**

L'évaluation médico-économique consiste à mettre en regard une évaluation des bénéfices cliniques d'une stratégie de santé, d'une technologie ou d'un produit de santé et leurs coûts, en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles. En posant les termes des alternatives envisageables, elle éclaire les choix. Mais elle ne fait pas la décision de financement. Le cadre de contraintes est en fait posé par l'autorité publique confrontée à un certain contexte économique et social. Dans ces conditions, elle doit être développée sur des sujets ciblés. Établir le juste choix nécessiterait d'obéir à une procédure d'examen exposant ces argumentaires au débat public. Sans cela, la gestion collective des questions de santé deviendra de plus en plus difficile. Cela nécessite en parallèle de développer une offre de recherche suffisante.

**SUMMARY HEALTH ECONOMIC ANALYSIS AND FAIR DECISION MAKING**

Health technology assessment consists in evaluating the incremental cost-benefit ratio of a medicine, a medical device, a vaccine, a health strategy, in comparison to alternative health technologies. This form of socio-economic evaluation aims at optimizing resource allocation within the health system. By setting the terms of valid alternatives, it is useful to highlight public choices, but it cannot in itself make the decision as regards the public funding of patient's access to the considered technology. The decision to include such technology in the basket of health goods and services covered, the levels and conditions of the coverage, also result from budget constraints, from economic situation and from a political vision about health policy, social protection and public expenditure. Accordingly, health economic analysis must be implemented on specific and targeted topics. The decision making process, with its health, economic and ethical stakes, calls for a public procedure and debate, based on shared information and argument. Otherwise, health system regulation, confronted with radical and costly innovations in the coming years, will become harder to handle. This requires the development of health economic research teams able to contribute to this assessment exercise.

**RÉFÉRENCES**

1. Jeantet M, Lopez A. Évaluation médico-économique et décision en santé. Rapport IGAS 2014-066R, décembre 2014.
2. Haute Autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique, octobre 2011.
3. Haute Autorité de santé. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé. Revue de la littérature, décembre 2014.

# DOSSIER

# MORT SUBITE CARDIAQUE

**DOSSIER ÉLABORÉ AVEC LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr XAVIER JOUVEN**
Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
xavier.jouven@egp.aphp.fr

* Les auteurs de ce dossier sont membres du Centre d'Expertise Mort Subite qui réunit les compétences de l'ensemble des acteurs préhospitaliers, du soin, de la formation et de la recherche pour proposer une collaboration inédite entre l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, l'université Paris Descartes et l'Inserm ; il s'articule avec les différents centres de référence déjà existants en France.


© BSIP

La mort subite est un mode de décès fréquent dans les pays occidentaux. La cause est le plus souvent cardiaque, avec au premier rang les cardiopathies ischémiques. Á Paris et sa petite couronne, environ 2000 morts subites d'origine cardiaque présumée surviennent chaque année. Parmi elles, environ 600 sujets atteindront l'hôpital, et finalement 150 quitteront un service de cardiologie (souvent implantés d'un défibrillateur). Ce simple constat amène à reconsidérer la problématique sous un angle plus large afin de tenter de réduire une hécatombe qui au plan national concernerait 40 000 cas par an.

SOMMAIRE

## Épidémiologie de la mort subite : données du registre francilien

# Hors hôpital: près de 40 000 cas par an en France

XAVIER JOUVEN, WULFRAN BOUGOUIN, NICOLE KARAM, ELOI MARIJON,
Département de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
eloi_marijon@yahoo.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

La mort subite est un des premiers modes de décès dans les pays occidentaux. En France, les données épidémiologiques disponibles dans ce domaine étaient jusqu'à présent peu nombreuses, anciennes, et difficiles à extrapoler à partir de données internationales. C'est la raison pour laquelle le Centre d'Expertise Mort Subite (hôpital européen Georges Pompidou et Université Paris Descartes) a mis en place un registre francilien, depuis le 15 Mai 2011, où toutes les morts subites de Paris et sa petite couronne, sont identifiées en temps réel grâce à la collaboration du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU), de la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), et de l'Institut Médico-Légal de Paris. La mort subite représente une large et hétérogène qu'il convient de clairement définir afin de pouvoir en préciser les caractéristiques épidémiologiques.

## Nouvelles définitions

L'arrêt cardiaque est le mécanisme final de tout décès, quelle qu'en soit la cause. Dans la majorité des cas, il survient comme complication terminale d'une pathologie préexistante (cancer, insuffisance respiratoire sévère, infection grave…). À l'inverse, certains arrêts cardiaques surviennent de façon inopinée. Lorsqu'il n'existe pas de cause circonstancielle évidente (traumatisme, noyade, suicide, fausse-route…), on parle de mort subite, et la cause sous-jacente est présumée cardiaque. Une conférence internationale d'experts a établi deux définitions :[1]

– la mort subite dite certaine est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente, avec effondrement brutal devant témoin, ou en l'absence de témoin, survenant moins d'une heure après l'apparition des premiers symptômes ;

– la mort subite dite probable est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente, survenu moins de 24 heures après le dernier contact avec le patient.

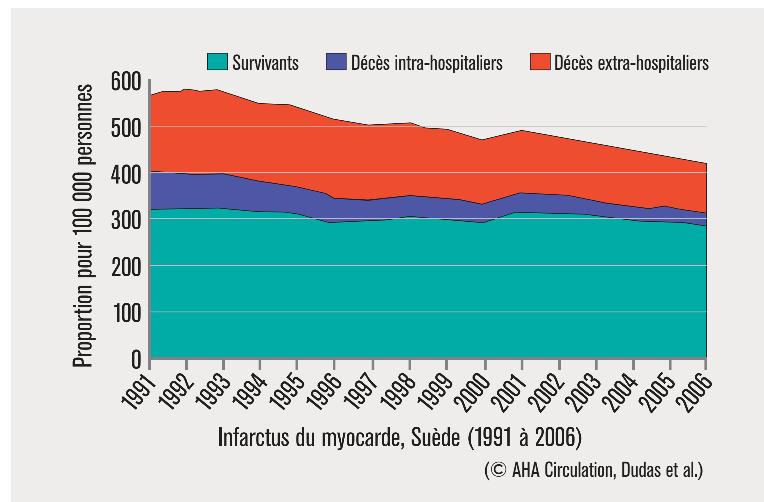



**Figure 1.** Incidence de la mortalité des événements coronaires en Suède (1991-2006) D'après la réf. 2.

## Avant tout : comprendre l'épidémiologie de la maladie coronaire

La première cause de mort subite est la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire compliquant une cardiopathie ischémique. Il apparaît donc particulièrement important de bien appréhender l'épidémiologie de la maladie coronaire pour aborder au mieux la problématique de la mort subite.

Les progrès de la prévention cardiovasculaire et de la prise en charge des syndromes coronaires aigus ont entraîné une importante baisse de l'incidence et de la mortalité des événements coronariens. La preuve de cette tendance a été apportée récemment par une étude suédoise (fig. 1)[2] qui a montré sur près de 400 000 événements coronariens aigus, une chute de l'incidence globale ainsi que de la mortalité intrahospitalière au cours des 15 dernières années. Ces résultats sont bien entendu extrêmement satisfaisants pour les patients, la recherche médicale et le monde cardiologique. À l'inverse, les résultats en termes de mortalité extrahospitalière restent décevants. La mortalité extrahospitalière du syndrome coronaire aigu est constituée en majorité de morts subites. La situtation extrahospitalière est donc devenue le nouveau défi cardiologique, lequel ne peut être relevé qu'à la condition d'une collaboration particulièrement étroite entre les acteurs des différents niveaux de soins.

## Incidence : environ 50-70 cas pour 100000 personnes

De multiples études sur l'incidence de la mort subite ont été réalisées dans des pays divers (États-Unis, Australie, Irlande, Grèce…).[3,4] L'incidence rapportée est très discordante, de 20 à 100 cas pour 100000 personnes-année. Cet important écart résulte de plusieurs facteurs. D'une part, les chiffres rapportés sont issus d'études couvrant une période de 25 ans, au cours de laquelle la définition, les facteurs de risque coronaire et le phénotype de la mort subite ont nettement évolué. D'autre part, le mode de recueil conditionne directement les taux d'incidence rapportés. Ainsi, les chiffres d'incidence varient du simple au triple selon la méthodologie employée (diagnostic rétrospectif fondé sur les certificats de décès, ou recueil prospectif des cas utilisant des sources multiples).[5] Il est couramment admis que le recueil prospectif des cas à l'aide de sources multiples représente le meilleur compromis entre l'exhaustivité du recueil et la spécificité des cas. À l'échelle de la France, les données disponibles sont rares.

Dans le registre francilien des morts subites, sur une période de 3 ans (jusqu'au 15 mai 2014 inclus), 10997 cas d'arrêts cardiaques ont été pris en charge par les secours préhospitaliers.[6,7] Parmi eux, 1658 étaient de cause extracardiaque évidente, et 9339 étaient des morts subites. Finalement, après exclusion des patients n'ayant pas bénéficié de tentative de réanimation par les premiers secours, 5827 patients répondaient à la définition d'une mort subite certaine ou probable. Sur une population de 5 millions de personnes de plus de 18 ans, l'incidence de la mort subite peut donc être estimée entre 45 et 78 cas pour 100000 personnes-année (soit 23000 à 37000 adultes par an dans le contexte extrahospitalier).

## Surtout des hommes d'âge moyen

La mort subite survient préférentiellement chez des hommes (69 % des cas dans le registre francilien d'âge moyen de 65 ans), notamment du fait de l'incidence plus élevée et plus précoce de la cardiopathie ischémique chez l'homme, d'une susceptibilité différente à l'ischémie, d'une répartition différente des cardiopathies structurelles et du caractère protecteur des estrogènes (fig. 2).[7-13] Dans le registre du francilien, l'âge moyen est de 65 ans, et la mort subite survient à domicile dans près de 75 % des cas. Un témoin est présent dans la majorité des cas (80 %), et ne débute un massage cardiaque externe avant l'arrivée des premiers secours qu'une fois sur deux. Le rythme cardiaque initial lors de la prise en charge justifie un choc (tachycardie ou fibrillation ventriculaire) dans environ 25 % des cas. Cette proportion est cohérente avec la littérature scientifique,[14,15] qui rapporte une tendance à la diminution de la proportion des rythmes cardiaques justifiant initialement un choc, en particulier au profit des activités électriques sans pouls au cours des 30 dernières années. Cette tendance est vraisemblablement multifactorielle, et résulte notamment des progrès de la prise en charge de la cardiopathie ischémique, principale pourvoyeuse de fibrillation ventriculaire.

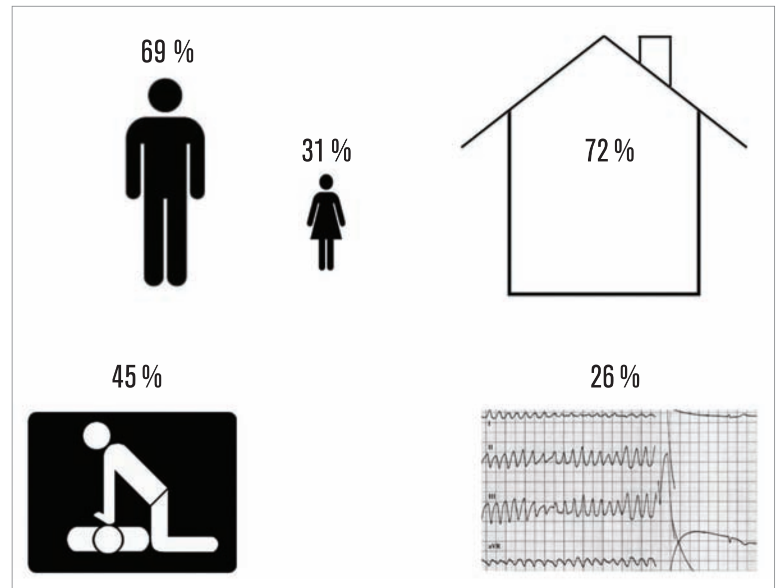



Figure 2. PRINCIPALES DONNÉES CONCERNANT LES CAS DE MORT SUBITE DANS LE REGISTRE FRANCILIEN.

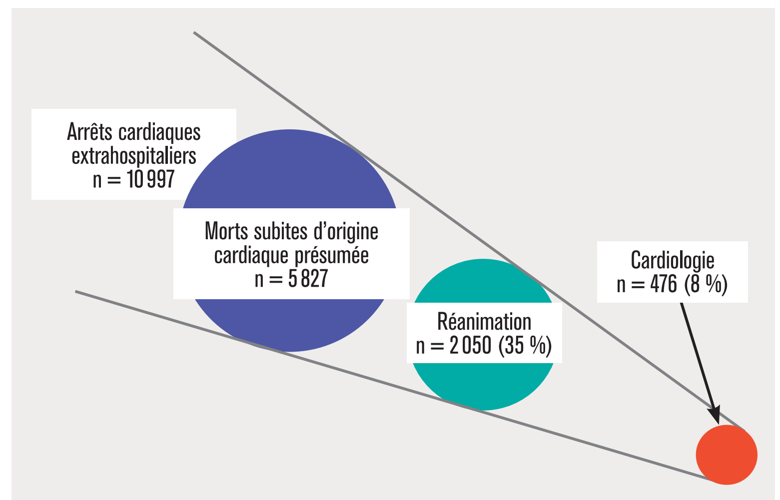



Figure 3. DEVENIR DES ARRÊTS CARDIAQUES EXTRAHOSPITALIERS DANS LE REGISTRE FRANCILIEN DU CENTRE D'EXPERTISE MORT SUBITE (Mai 2011-Mai 2014)

## Entre 6 et 8 % de survivants

La survie à la sortie de l'hospitalisation au décours d'une mort subite est évaluée à moins de 10 %.[16] Toutefois, ce chiffre masque une disparité majeure,[17,18] comme cela a été récemment démontré dans le registre national de la mort subite du sportif avec des survies variant de moins de 10 % à plus de 50 % à la sortie de l'hôpital.[19-21] En France, les données concernant la survie à la sortie >>>

d'hôpital en population générale sont anciennes,[22, 23] rapportant une survie de 2 à 5 %. De plus, ces rares études ont été réalisées avant l'avènement de progrès thérapeutiques récents (défibrillation préhospitalière, hypothermie, coronarographie). Les études plus récentes ne s'intéressent qu'à des populations sélectionnées (rythme exclusivement choquable, patients avec nécessité d'adrénaline) et souffrent des biais inhérents à tous les essais randomisés.[24, 25] Sur les 5827 patients victimes d'une mort subite et ayant bénéficié de manœuvres de réanimation inclus dans le registre francilien, 3777 (65 %) décèdent avant l'arrivée à l'hôpital, 2050 patients (35 %) sont transportés vivants à l'hôpital, et 476 (8 %) sortent vivants de l'hôpital. Ces chiffres soulignent l'importance de mettre en place un système collaboratif entre « ville » et « hôpital » pour mieux comprendre la mort subite. Le cardiologue ne voit qu'une faible proportion des cas de morts subites **(fig. 3)**.[26]

## CONCLUSION

La mort subite est donc toujours un enjeu de santé publique majeur notamment du fait de son incidence, mais également du fait de son mauvais pronostic. L'établissement d'une définition claire de ce cadre nosologique est le prérequis pour assurer la spécificité des cas, afin de faciliter la recherche médicale. Préciser l'épidémiologie locale permettra d'identifier au mieux les leviers disponibles pour améliorer la prise en charge de la mort subite mais également mieux prévenir la survenue de l'événement.


## RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MORT SUBITE : DONNÉES DU REGISTRE FRANCILIEN

La mort subite est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente. L'épidémiologie de la mort subite est peu documentée en France. Grâce à la collaboration étroite de tous les acteurs pré-hospitaliers, le registre francilien du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) collecte, depuis mai 2011, les données de toutes les morts subites survenant à Paris et petite couronne (population de 6,6 millions d'habitants). En 3 ans, l'incidence des morts subites était d'environ 50 à 70 cas pour 100000 personnes et par an. Il s'agissait principalement d'hommes (69%), d'âge moyen (65 ans), à domicile dans 75% des cas. Un témoin était présent dans 80% des cas, mais ne débutait un massage cardiaque qu'une fois sur deux. Le rythme initial était une fibrillation ventriculaire dans 25% des cas. La survie à la sortie de l'hôpital était de 8%.



## SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF SUDDEN CARDIAC DEATH: DATA FROM THE PARIS SUDDEN DEATH EXPERTISE CENTER REGISTRY

Sudden cardiac death is an unexpected cardiac arrest without obvious extra-cardiac cause. Epidemiology of sudden cardiac death has been poorly documented in France, mainly because of challenging requirement in order to capture all cases in a specific area. The Parisian registry (Sudden Death Expertise Center, European Georges Pompidou Hospital, Paris) was initiated in May 2011 and analyzed data of all sudden death in Paris and suburbs (6.6 millions inhabitants). Over 3 years, the annual incidence estimated to 50-70 per 100000. Those occurred mainly in men (69%), with a mean age of 65 year, and at home (75%). The event was witnessed in 80% of cases, but bystander cardiopulmonary resuscitation was initiated in only half of cases. Initial cardiac rhythm was ventricular fibrillation in 25%. Survival to hospital discharge remains low (8%).


## RÉFÉRENCES


1. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society workshop. Circulation 2010;122:2335-48.
2. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). Circulation 2011;123:46-52.
3. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation 2005;67:75-80.
4. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. Resuscitation 2004;63:17-24.
5. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. J Am Coll Cardiol 2004;44:1268-75.
6. Marijon E, Bougouin W, Cariou A, et al.; CEMS investigators. Sudden death expertise center: a multi disciplinary approach for sudden death. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:555-7.
7. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in greater Paris. Intensive Care Med 2014;40:846-54.
8. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). J Am Coll Cardiol 2009;54:2006-11.
9. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. Circulation 1996;93:1170-6.
10. Kitamura T, Iwami T, Nichol G, et al. ; Utstein Osaka Project. Reduction in incidence and fatality of out-of-hospital cardiac arrest in females of the reproductive age. Eur Heart J 2010;31:1365-72.
11. Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto M, Tahvanainen KU, Huikuri HV. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1998;31:301-6.
12. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. ; INTERHEART investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J 2008;29:932-40.
13. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. ; ONTARGET/TRANSCEND investigators. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). Circulation 2012;126:934-41.
14. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, et al. ; Resuscitation Outcomes Consortium investigators. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. N Engl J Med 2011;364:313-21.
15. McNally B, Robb R, Mehta M, et al. ; Centers for Disease Control and Prevention. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance - Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005 - December 31, 2010. MMWR Surveill Summ 2011;60:1-19.
16. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:63-81.
17. Dunne RB, Compton S, Zalenski RJ, Swor R, Welch R, Bock BF. Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Detroit. Resuscitation 2007;72:59-65.
18. Kuilman M, Bleeker JK, Hartman JA, Simoons ML. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest: an 8-year follow-up. Resuscitation 1999;41:25-31.
19. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation 2011;124:672-81.
20. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Major regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. Eur Heart J 2013;34:3632-40.
21. Marijon E, Bougouin W, Tafflet M, et al. Population movement and sudden cardiac arrest location. Circulation 2015;131:1546-54.
22. Pochmalicki G, Le Tarnec JY, Franchi JP, et al. Prise en charge de la mort subite dans un département semi rural, la Seine et Marne: étude DEFI 77. Arch Mal Coeur Vaiss 2007;100:838-44.
23. Giraud F, Rascle C, Guignand M. Out-of-hospital cardiac arrest. Evaluation of one year of activity in Saint-Etienne's emergency medical system using the Utstein style. Resuscitation 1996;33:19-27.
24. Jost D, Degrange H, Verret C, et al. ; DEFI 2005 work group. DEFI 2005: a randomized controlled trial of the effect of automated external defibrillator cardiopulmonary resuscitation protocol on outcome from out-of-hospital cardiac arrest. Circulation 2010;121:1614-22.
25. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2008;359:21-30.
26. Marijon E, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Jost D, Jouven X. Mort subite de l'adulte: ne négligeons pas la partie immergée de l'iceberg ! Rev Med Interne 2012;33:543-5.

## Mort subite du sportif : premières données en population générale

# Le sportif qui décède est 8 fois sur 10 un homme de 40 à 60 ans

La représentation médiatique de la mort subite du sportif est constituée des cas dramatiques de sportifs de haut niveau, jeunes, qui s'effondrent pendant une compétition. Or jusqu'à récemment, il n'existait pas de données sur la mort subite du sportif dans la communauté – c'est-à-dire incluant les sportifs occasionnels (typiquement le jogger du dimanche…).[1,2] Toute l'information dont nous disposions provenait des études effectuées chez le jeune sportif de haut niveau, ou certaines activités sportives spécifiques telles que le marathon.

### Premier registre national incluant les sportifs occasionnels

C'est la raison pour laquelle le Centre d'Expertise Mort Subite (Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris) a initié un registre français en avril 2005, mené en population générale (60 départements, 35 millions d'habitants) chez les 10-75 ans, et poursuivi pendant 5 années consécutives.[3,4] Il s'agissait d'une vaste étude collaborative visant à décrire les caractéristiques des sujets, les circonstances de survenue ainsi que le pronostic de ces formes particulières de mort subite, dont la survenue chez le sportif a valeur d'exemple type pour étudier la mort subite.

Nous avons collecté un total de 820 cas. Par différents modèles de calcul, en considérant différentes hypothèses sur notre taux d'exhaustivité, nous évaluons que le nombre de cas est compris entre 800 et 1000 par an en France.

### La majorité des cas concerne l'homme d'âge moyen

Dans plus de 80 % des cas, la mort subite du sportif concerne l'homme d'âge moyen (40-60 ans), et les femmes ne représentent que 5 % de l'ensemble des cas. Au-delà des différences de participation sportive, le risque de mort subite de la femme pendant le sport apparaît extrêmement faible par rapport à celui de l'homme (jusqu'à 30 fois plus faible dans la tranche d'âge 45-54 ans) [fig. 1].[5,6]

Le premier résultat important de cette étude est que la « mort subite du jeune athlète de compétition » ne représente pas plus de 6 % du total des morts subites du sportif (fig. 2). L'incidence de la mort subite pendant une activité sportive chez les jeunes (< 35 ans) athlètes de compétition est estimée à 10 par million de participants sportifs et par an.

### Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée

Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée (75 % des cas) [fig. 3],[7] en particulier dans la >>>

ELOI MARIJON, WULFRAN BOUGOUIN, XAVIER JOUVEN
Département de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
eloi_marijon@yahoo.fr

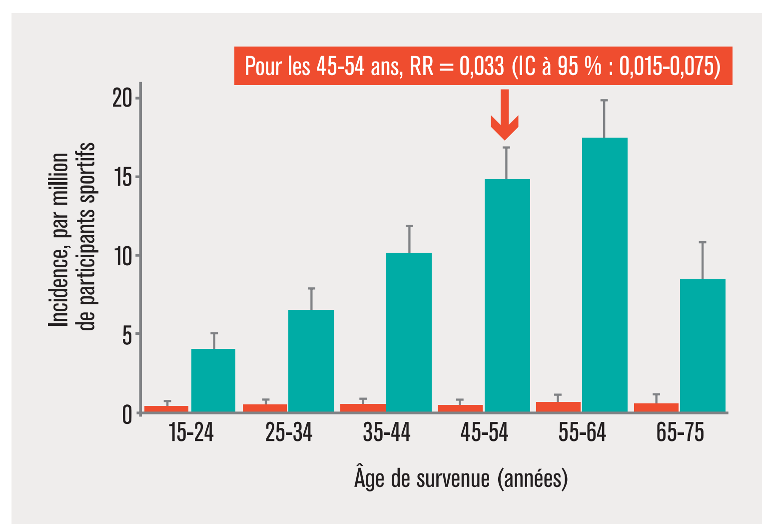



**Figure 1.** INCIDENCES DE LA MORT SUBITE DU SPORTIF (calculées par million de participants sportifs) en fonction du sexe et de 6 tranches d'âge entre 15 et 75 ans. Le taux de participation sportive a été évalué en 2000 par l'Institut national du sport et de l'éducation physique (INSEP) auprès d'un échantillon de 6 526 personnes âgées de 15 à 75 ans se trouvant en France métropolitaine ou dans les départements d'outre-mer. Ce graphique montre une différence majeure en termes d'incidence entre les hommes (en vert) et les femmes (en rouge), et une augmentation significative de l'incidence avec l'âge (jusqu'à 65 ans) chez l'homme contrairement à la femme, permettant d'estimer un risque relatif maximal homme-femme pour la tranche d'âge des 45-54 ans, supérieur à 30. Daprès la réf. 5.

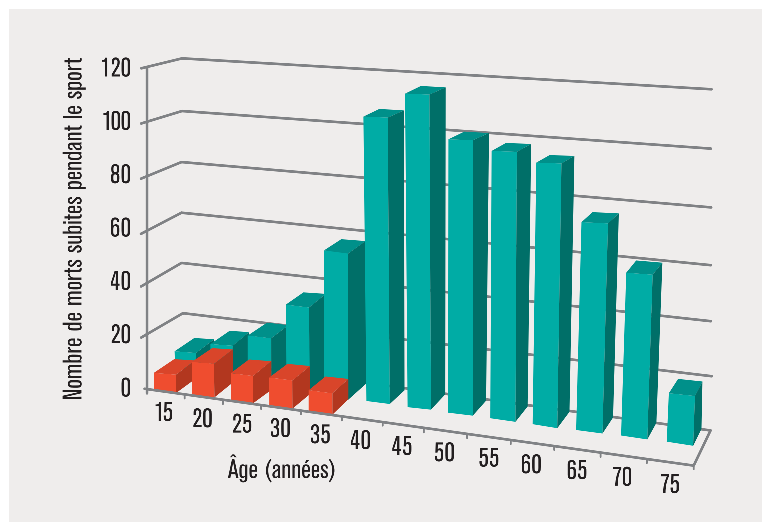



**Figure 2.** RÉPARTITION DES MORTS SUBITES DU SPORTIF EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU STATUT OU NON DE JEUNE ATHLÈTE DE COMPÉTITION. Les jeunes athlètes de compétition (en rouge) correspondaient à toute personne âgée de 10 à 35 ans participant à un programme de sport organisé (individuel ou d'équipe) exigeant des compétitions régulières et un entraînement spécifique (les individus participant à des compétitions interscolaires n'étaient pas considérés de façon systématique comme des jeunes athlètes de compétition). Ils représentent 6 % du nombre total de cas enregistrés dans cette étude, et près de 30 % des sujets de moins de 35 ans. D'après la réf. 3.

| CŒUR ET SPORT : LE 10 RÈGLES D'OR | |
|---|---|
| 1 | Signaler à son médecin toute douleur dans la poitrine ou tout essoufflement anormal |
| 2 | Signaler à son médecin toute palpitation survenant à l'effort ou juste après l'effort* |
| 3 | Signaler à son médecin tout malaise survenant à l'effort ou juste après l'effort* |
| 4 | Respecter toujours un échauffement et une récupération de 10 minutes lors des activités sportives |
| 5 | Boire 3 ou 4 gorgées d'eau toutes les 30 minutes d'exercice, à l'entrainement comme en compétition |
| 6 | Éviter les activités intenses par des températures extérieures < -5°C et > + 30 °C et lors des pics de pollution |
| 7 | Ne jamais fumer 1 heure avant ni 2 heures après une pratique sportive |
| 8 | Ne jamais consommer de substance dopante et éviter l'automédication |
| 9 | Ne pas faire de sport intense en cas de fièvre ni dans les 8 jours suivant un épisode grippal (fièvre + courbatures) |
| 10 | Faire un bilan médical avant de reprendre une activité sportive intense (plus de 35 ans pour les hommes et plus de 45 ans pour les femmes) |

**Tableau.** D'après les recommandations du Club des cardiologues du sport. www.cardiosport.com ; * quel que soit l'âge, le niveau d'entrainement ou de performance ou les résultats d'un précédent bilan cardiologique.

population pratiquant une activité sportive de loisir. Ce manque d'information est essentiellement lié au fait que deux tiers des sujets décèdent sur place, et que l'autopsie n'est que très rarement pratiquée en France (< 5 %). Parmi les causes identifiées, la maladie coronaire reste prépondérante, représentant 75-80 % des pathologies identifiées, les cardiomyopathies familiales et les cardiopathies congénitales 10-15 %, et enfin les canalopathies et fibrillations ventriculaires idiopathiques 5-10 %.

## Disparités majeures entre départements en termes de survie

Le taux de survie à la sortie de l'hôpital est en moyenne de 16 %, nettement supérieur à ce que l'on peut observer lorsque la mort subite survient en dehors d'un contexte sportif (~ 7 % en France). Cette meilleure survie du sportif est essentiellement le reflet de ce ce qui se passe dans les lieux sportifs (gymnase, terrain de sports ...), alors que le pronostic du sportif qui fait un arrêt cardiaque en dehors de ces structures est tout aussi mauvais que n'importe quel arrêt cardiaque non lié au sport.[2] Nous avons mis en évidence des disparités départementales majeures en termes de survie à la sortie de l'hôpital, et certains départements atteignent des taux de survie de près de 50% **(fig. 4)**.[7]

Pour analyser ces différences majeures en termes de survie entre départements, une analyse comparant les départements selon 4 groupes de survie (< 10 %, 10-20 %, 20-40 %, > 40 %) a été réalisée. En ce qui concerne le premier maillon de la chaîne de survie, le temps de réaction (et d'appel des premiers secours) était homogène entre les 4 groupes de survie. Les 3e maillon (usage du défibrillateur par les témoins) et 4e maillon (prise en charge médicalisée par le SAMU et prise en charge hospitalière) étaient également comparables entre les départements. À l'inverse, le 2e maillon (massage cardiaque par les témoins) différait nettement entre les groupes de survie, avec des taux de près de 90% de massage cardiaque dans les départements avec les plus hauts taux de survie.

Cette analyse, rendue possible par le caractère homogène de la population, conduit à deux enseignements majeurs. Premièrement, des taux de survie très élevés sont possibles en France, suivant l'exemple des départements « pilotes ». Deuxièmement, l'un des principaux déterminants de cette survie élevée est le taux de massage cardiaque par les témoins.[5] Ces constatations montrent que des résultats très encourageants en termes de survie après une mort subite peuvent être atteints.

Dans le cadre de l'étude des différences entre les 4 groupes de survie, nous avons observé que la formation de la population aux gestes qui sauvent est associée à la survie, tout comme le nombre de défibrillateurs déployés dans le département. Toutefois, dans notre

série, moins de 1 % des cas d'arrêts cardiaques bénéficient d'une défibrillation avant l'arrivée des secours. L'association entre déploiement des défibrillateurs et survie serait donc indirecte, en quelque sorte médiée par la formation aux gestes qui sauvent concomitamment à l'installation des défibrillateurs dans les lieux publics.

Ce premier registre en population générale a permis d'initier, au sein de la communauté médicale internationale, un véritable élan d'intérêt pour le sportif occasionnel. Reste à mieux comprendre quel coronarien d'âge moyen est le plus à même de faire un arrêt cardiaque pendant un exercice physique, et définir les stratégies de prévention (au-delà de la visite de non-contre-indication pour la compétition) les plus pertinentes. Entre-temps, nous pouvons améliorer la prise en charge de l'arrêt cardiaque pour offrir à l'ensemble des départements des taux de survie de plus de 40 %. Certains départements en ont démontré la faisabilité !

## Prévention : visite de non-contre-indication et information des participants

Bien que le niveau de preuve soit limité, et que des considérations économiques soient nécessaires, l'intérêt de l'intégration de l'électrocardiogramme (ECG) dans le dépistage des sujets à risque de mort subite lors d'une activité sportive chez ces patients jeunes semble cependant avoir retenu l'attention d'une majorité de pays européens. En 2005, un consensus d'experts européens de cardiologie du sport a recommandé la réalisation d'un ECG entre 12 et 35 ans pour tout demandeur d'une licence sportive de compétition, à répéter tous les 2 ans. En 2010, la Société Française de Cardiologie a publié un ensemble de recommandations concernant le bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans (fig. 5).[8] Les objectifs de cette visite sont de détecter précocement des pathologies cardiovasculaires chez le sportif qui pratique la compétition, afin d'en limiter le risque potentiel en proposant une attitude thérapeutique et/ou une surveillance, et en limitant l'exposition aux efforts inadaptés.

Le contenu et la périodicité de la visite de non-contre-indication pour les sportifs professionnels (12-35 ans) sont définis par la commission médicale de la fédération concernée, et varient donc selon la discipline sportive. Les sportifs inscrits sur les listes de haut niveau doivent bénéficier d'un bilan médical défini par l'arrêté ministériel du 11 février 2004, comprenant : un examen clinique semestriel réalisé par un médecin diplômé en médecine du sport, un ECG de repos standardisé annuel avec compte-rendu médical, une échocardiographie transthoracique de repos standardisé avec compte-rendu médical une fois >>>

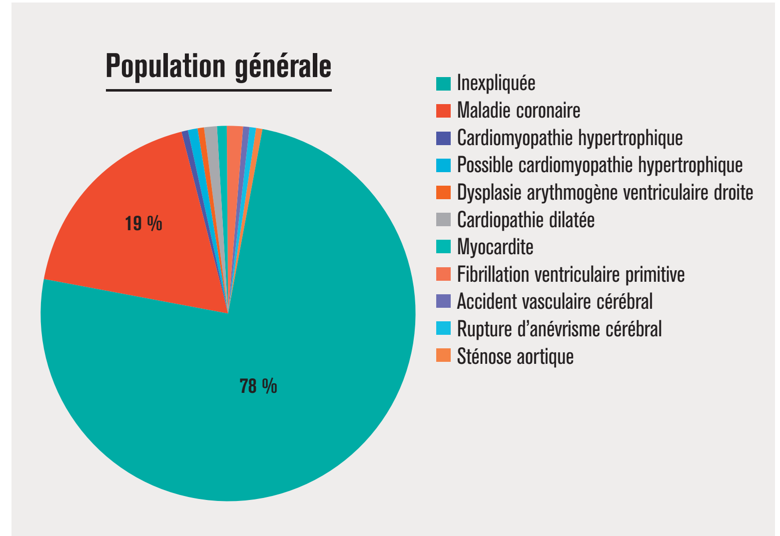



**Figure 3.** CAUSE DES MORTS SUBITES. Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée notamment dans la population pratiquant une activité sportive de loisir. Ce manque d'information est essentiellement lié au fait que 2 tiers des sujets décèdent sur place, et que l'autopsie n'est que très rarement pratiquée (< 5 % dans cette étude). D'après la réf. 3.

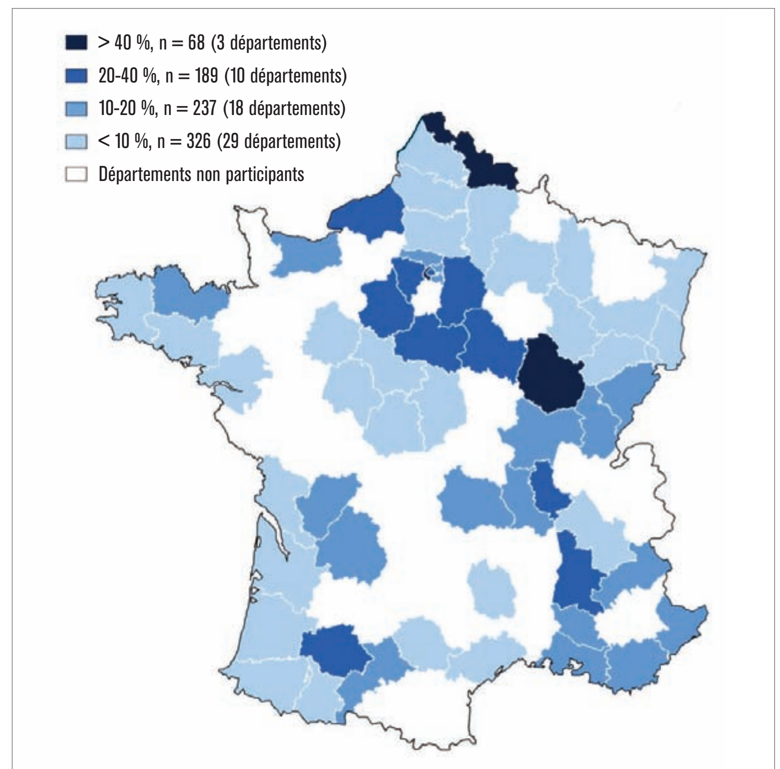



**Figure 4.** ANALYSE DES TAUX DE SURVIE À LA SORTIE DE L'HÔPITAL DE CHACUN DES 60 DÉPARTEMENTS PARTICIPANTS. L'hétérogénéité est majeure sur le territoire français ; 29 départements présentent une survie inferieure à 10 %, alors que deux départements (Nord, Côte-d'Or) ont des taux supérieurs à 50 %. D'après la réf. 7.

**FICHE D'EXAMEN MÉDICAL DE NON-CONTRE-INDICATION APPARENTE À LA PRATIQUE D'UN SPORT**
**DOSSIER MÉDICAL CONFIDENTIEL**

Questionnaire préalable à la visite médicale à remplir et signer par le sportif.
Document à conserver par le médecin examinateur.

Nom : ……………………………………….. Prénom : ………………………………….
Date de naissance : ………………………….. Sport pratiqué : …………………………..

**Avez-vous déjà un dossier médical dans une autre structure, si oui, laquelle :**

| | | |
|---|---|---|
| **Avez-vous eu connaissance dans votre famille des événements suivants :** | | |
| - Accident ou maladie cardiaque ou vasculaire survenue avant l'âge de 50 ans | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Mort subite survenue avant 50 ans (y compris mort subite du nourrisson) | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà ressenti pendant ou après un effort les symptômes suivants :** | | |
| - Malaise ou perte de connaissance | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Douleur thoracique | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Palpitations (cœur irrégulier) | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Fatigue ou essoufflement inhabituel | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous :** | | |
| - Une maladie cardiaque | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une maladie des vaisseaux | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Été opéré du cœur ou des vaisseaux | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un souffle cardiaque ou un trouble du rythme connu | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une hypertension artérielle | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un diabète | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un cholestérol élevé | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Suivi un traitement régulier ces deux dernières années (médicaments, compléments alimentaires ou autres) | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Eu une infection sérieuse dans le mois précédent | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà eu :** | | |
| - Un électrocardiogramme | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un échocardiogramme | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une épreuve d'effort maximale | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà eu :** | | |
| - Des troubles de la coagulation | ☐ Oui | ☐ Non |
| **À quand remonte votre dernier bilan sanguin ? (le joindre si possible)** | | |
| **Fumez-vous ?** | | |
| Si oui, combien par jour ? Depuis combien de temps ? | ☐ Oui | ☐ Non |

**Figure 5.** AUTOQUESTIONNAIRE À VISÉE CARDIOVASCULAIRE de la visite de non contre indication à une pratique sportive de compétition (Société Française de Médecine du Sport).

dans la carrière sportive, une épreuve d'effort maximale répétée au moins tous les 4 ans au cours de la carrière sportive. Chez tout demandeur de licence pour la pratique d'un sport de compétition, le médecin doit pratiquer un interrogatoire, un examen physique et un ECG de repos 12 dérivations (à partir de 12 ans lors de la délivrance de la première licence, renouvelé ensuite tous les 3 ans, puis tous les 5 ans à partir de 20 ans jusqu'à 35 ans). En outre, le comité insiste sur la nécessité de former à l'interprétation de l'ECG de repos les médecins qui ne sont pas familiers avec cette technique, et qui sont en charge des visites de non-contre-indication des sportifs pratiquant en compétition. Par ailleurs, les experts indiquent clairement le contenu de l'examen physique cardiovasculaire recommandé : recherche (position couchée et debout) d'un souffle cardiaque, palpation des artères fémorales, recherche de signes cliniques de syndrome de Marfan, mesure de la pression artérielle aux 2 bras, mesure de la fréquence cardiaque de repos.
Le 2e volet préventif, qui vient compléter cette stratégie

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

de dépistage, est l'éducation du participant sportif sur les bonnes règles à respecter afin de diminuer le risque d'accident cardiaque **(v. tableau)**. Ces « 10 règles d'or » instituées par le groupe des cardiologues du sport sont d'autant plus importantes que des données récemment présentées soulignent l'importance des signes annonciateurs et/ou d'une cardiopathie connue (50 %) chez les sportifs concernés.[9]

## CONCLUSION

La mort subite du sportif représente une entité spécifique, avec des caractéristiques particulières, et un taux de survie supérieur à la mort subite en population générale. Elle touche avant tout l'homme d'âge moyen, avec dans la moitié des cas des symptômes cardiaques ou une cardiopathie sous-jacente connue. L'étude des facteurs influençant la survie a permis de redémontrer l'importance du massage cardiaque entrepris rapidement par le témoin, permettant d'obtenir des survies supérieures à 50 % à la sortie de l'hôpital.


## RÉFÉRENCES

1. Jouven X. Épidémiologie de la mort subite du sportif. Science Sports 2005;20:205-7.
2. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Survival from sports related sudden cardiac arrest : in sport facilities versus outside of sports facilities. Am Heart J, in press. http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703%2815%2900309-9/abstract
3. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation 2011;124:672-81.
4. Marijon E, Bougouin W, Cariou A, et al.; CEMS investigators. Sudden death expertise centre: a multi disciplinary approach for sudden death. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:555-7.
5. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Characteristics and outcomes of sudden cardiac arrest during sports in women. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:1185-91.
6. Marijon E, Bougouin W, Périer MC, Celermajer DS, Jouven X. Incidence of sports-related sudden death in France by specific sports and sex. JAMA 2013;310:642-3.
7. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. Eur Heart J 2013;34:3632-40.
8. Carré F, Brion R, Douard H, et al. Recommandations concernant le contenu du bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans. Société française de cardiologie, 2009. http://sfcardio.fr/sites/default/files/pdf/edito_ECG.pdf
9. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. Circulation 2015;131:1384-91.



**RÉSUMÉ MORT SUBITE DU SPORTIF : PREMIÈRES DONNÉES EN POPULATION GÉNÉRALE**

Jusqu'à présent, la mort subite du sportif a été étudiée essentiellement au travers des jeunes sportifs de compétition. Le registre national français (2005-2010) a été le premier à évaluer la mort subite au cours d'une activité sportive en population générale, estimant à environ 1 000 le nombre de cas survenant en France chaque année. La majorité de ces morts subites surviennent chez l'homme d'âge moyen (46 ans) effectuant une activité sportive de loisir, la femme ayant un risque jusqu'à 30 fois moins élevé que l'homme. Les proportions de survivants à la sortie de l'hôpital diffèrent de façon majeure entre les départements (de 0 à > 50 %), et cela apparait essentiellement être le reflet du massage cardiaque externe entrepris ou non par le témoin. La maladie coronaire reste la pathologie la plus fréquemment associée à ces événements.

**SUMMARY SPORTS-RELATED SUDDEN DEATH : LESSONS FROM THE FRENCH REGISTRY**

So far, sports-related sudden death has been mainly studied through young competitive athletes. The national sports-related sudden death French registry (2005-2010) is the first study evaluating sudden death during sports activities in the general population, estimating that approximately 1000 cases occur each year in France. The vast majority occurs among middle age men practicing recreational activities, with women presenting a very low risk (up to 30-fold lower) compared to men. Outcomes dramatically vary across districts with survival to hospital discharge from 0 to 50%. Those differences are mainly the result of major disparities between districts regarding cardiopulmonary resuscitation initiated by bystanders. Coronary artery disease remains the most frequent cardiovascular disease associated with such events.

## Mesures de ressuscitation lors d'un arrêt cardiaque

# Alerte des secours, massage cardiaque par les témoins et défibrillation

**LIONEL LAMHAUT***
**ALAIN CARIOU****
* Département d'anesthésie-réanimation, Samu 75, Inserm U970, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.
** Service de réanimation médicale, université Paris Descartes, Inserm U970, groupe hospitalier Broca-Cochin-Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris, France.
alain.cariou@cch.aphp.fr

A.Cariou déclare être intervenu ponctuellement pour Bard France et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par cette entreprise.
L. Lamhaut déclare être intervenu ponctuellement pour Astra Zeneca et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Astra Zeneca, Maquet, Lilly, Astellas et Gambro.

Quelle qu'en soit la cause, l'arrêt cardiaque est habituellement défini par l'interruption, en général brutale, de toute activité mécanique efficace du cœur. En l'absence de rétablissement rapide d'une activité circulatoire, des lésions irréversibles s'observent en quelques minutes dans les organes les plus sensibles à l'anoxo-ischémie (cerveau en particulier). Seul le rétablissement précoce d'une circulation suffisante procure une chance de survie. De plus, aux lésions initiales s'ajoutent, en cas de réanimation efficace surtout en cas d'ischémie prolongée, des lésions spécifiques de reperfusion qui aggravent encore les dommages initiaux.[1] Ces phénomènes contribuent à l'aggravation des lésions viscérales (notamment cérébrales) au cours des premières heures et des premiers jours.

## Concept de la « chaîne de survie »

Conçue à des fins essentiellement pédagogiques et organisationnelles, la chaîne de survie identifie les différentes actions et acteurs susceptibles d'améliorer la survie des patients en arrêt cardiaque. Elle est composée des 4 maillons suivants :
– maillon 1, reconnaissance de l'arrêt cardiaque et alerte précoce des secours ;
– maillon 2, massage cardiaque précoce délivré par les premiers témoins ;
– maillon 3, défibrillation précoce ;
– maillon 4, réanimation spécialisée précoce et réanimation post-arrêt cardiaque.

Au cours de la dernière décennie, son impact sur l'amélioration du pronostic a été établi au travers de larges études en population, le bénéfice semblant principalement reposer sur l'alerte et la défibrillation précoces.[2]

## Reconnaissance et alerte rapide

La reconnaissance et l'alerte sont indispensables pour donner les premières consignes à l'appelant et mobiliser les ressources nécessaires. La reconnaissance d'un arrêt cardiaque par le témoin doit reposer sur des éléments simples et fiables, permettant à toute personne de faire le diagnostic en quelques instants selon les modalités suivantes :
– pour le public et pour les témoins non entraînés à la recherche du pouls, la reconnaissance de l'arrêt cardiaque repose sur l'association de la constatation d'une personne inconsciente et qui ne respire pas ou qui respire de manière anormale (« *gasps* ») ;
– pour les secouristes et les professionnels de santé (entraînés à la recherche du pouls), la reconnaissance de l'arrêt cardiaque repose sur la constatation d'une personne inconsciente sans pouls central.

Dans tous les cas, cette reconnaissance de l'arrêt cardiaque doit être la plus rapide possible, imposant alors le déclenchement des secours par un appel au 15 (service d'aide médicale urgente, [SAMU]), ou au 18 (pompiers) ou au 112 (numéro d'urgence européen), ainsi que le début immédiat de la réanimation cardiopulmonaire de base par les personnes présentes (fig. 1). Lorsque cela est nécessaire, les médecins régulateurs peuvent délivrer à l'appelant les consignes nécessaires pour débuter des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire de base (massage cardiaque externe) dès lors qu'ils suspectent un arrêt cardiaque.

## Réanimation cardiopulmonaire de base

La réanimation cardiopulmonaire de base précoce devrait être connue du plus grand nombre et la généralisation de son apprentissage est l'affaire de tous. Des formations très courtes (environ 1 heure) permettent à toute personne constatant un arrêt cardiaque de savoir pratiquer le massage cardiaque.

Elle comporte une série de mesures visant à vérifier la liberté des voies aériennes, à assurer une ventilation minimale et, surtout, à engendrer une circulation grâce à la création d'un débit sanguin réduit *(low flow)*. Son objectif essentiel est de maintenir une perfusion et une oxygénation tissulaire suffisante pour protéger les principaux organes d'altérations irréversibles, en attendant la reprise d'une activité circulatoire spontanée efficace. Ces manœuvres doivent engendrer un débit sanguin systémique minimal, notamment cérébral et coronarien.

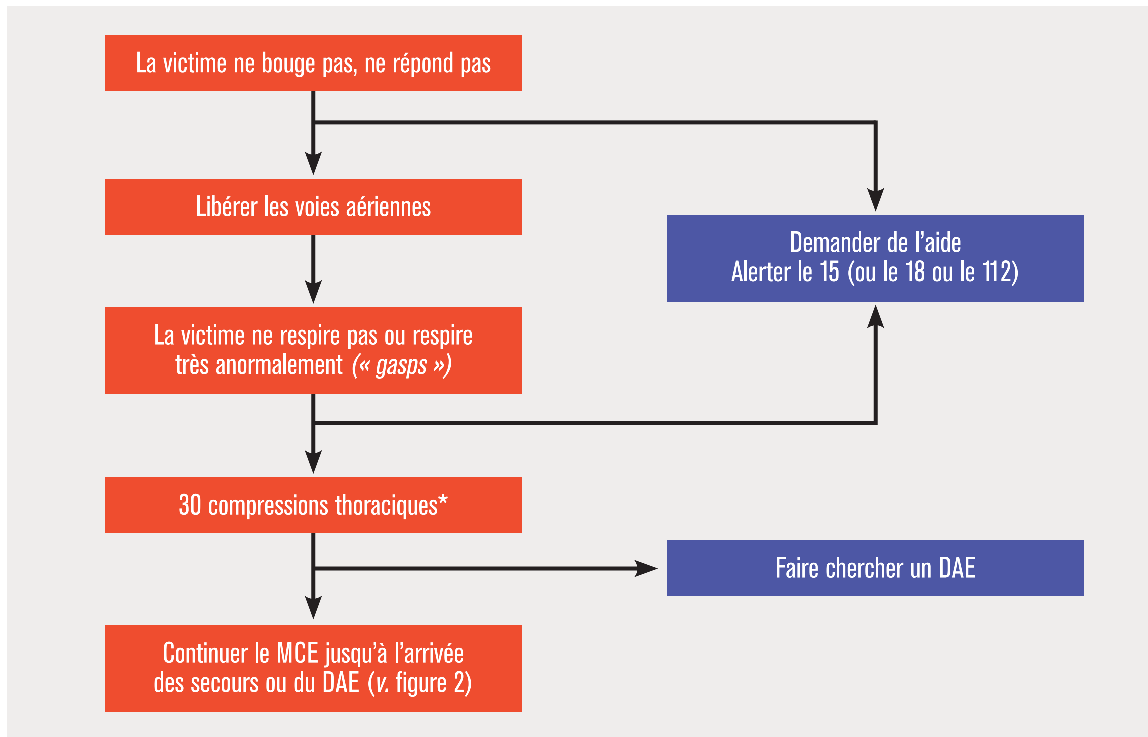



**Figure 1.** ALGORITHME DE LA RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE DE BASE
DAE : défibrillateur automatique externe ; MCE : massage cardiaque externe ; * Possibilité de réaliser une réanimation cardiopulmonaire alternant 30 compressions et 2 ventilations.

## Massage cardiaque externe

Le rétablissement d'un débit circulatoire constituant un élément incontournable de la réanimation cardiopulmonaire, les compressions thoraciques sont prioritaires et doivent être réalisées même en l'absence d'autre geste de réanimation, notamment même en l'absence de ventilation. La réanimation cardiopulmonaire de l'adulte doit toujours commencer par le massage cardiaque externe manuel, auquel succède éventuellement une alternance de compressions et de manœuvres de ventilation. Les sauveteurs formés peuvent en effet réaliser la ventilation artificielle avec une alternance de 30 compressions pour 2 insufflations. Pour les sauveteurs non formés, le massage cardiaque seul (sans ventilation) est recommandé dans le cadre d'une réanimation assistée par téléphone.

En pratique, le but est d'obtenir une dépression thoracique d'environ 5 cm et une fréquence d'au moins 100 compressions par minute, tout en assurant la relaxation passive du thorax et en minimisant au maximum les interruptions de compression thoracique (en particulier lors des insufflations, des défibrillations et des relais entre sauveteurs).

La compression-décompression active fait appel à l'utilisation d'une ventouse appliquée sur le thorax. Elle permet après la compression de réaliser une décompression active du thorax. La phase de décompression active s'accompagne d'une amélioration du remplissage du cœur par augmentation du retour veineux, elle-même responsable d'une augmentation du débit cardiaque lors de la compression suivante, et d'une élévation de la pression artérielle en périphérie. Lorsqu'elle est couplée à l'emploi d'une valve d'impédance placée sur le circuit respiratoire, la compression-décompression augmente l'efficacité hémodynamique du massage cardiaque ainsi que la survie initiale, justifiant son utilisation par des équipes entraînées.[3]

Différents systèmes automatisés ont été récemment développés pour faciliter la poursuite du massage cardiaque externe sur des périodes de temps prolongées en automatisant sa réalisation, soit à l'aide d'une bande constrictive, soit à l'aide d'un piston pneumatique. Ces systèmes automatisés sont utilisables dans le contexte d'un arrêt cardiaque prolongé ou lors du transport vers l'hôpital d'une victime d'un arrêt cardiaque réfractaire, ou encore dans le cadre de programmes visant à préserver une perfusion viscérale optimale avant la réalisation de prélèvements d'organes à visée thérapeutique (situation du « donneur décédé après arrêt cardiaque non contrôlé »).

## Ventilation

Les manœuvres de ventilation débutent par l'ouverture des voies aériennes supérieures qui doit se faire par l'hyperextension de la tête et par surélévation du menton. À ce stade, seule la visualisation d'un corps étranger solide dans l'oropharynx impose la désobstruction des voies aériennes par la méthode des « doigts en crochet ».

La ventilation est moins prioritaire que le massage cardiaque, en particulier lors des toutes premières >>>

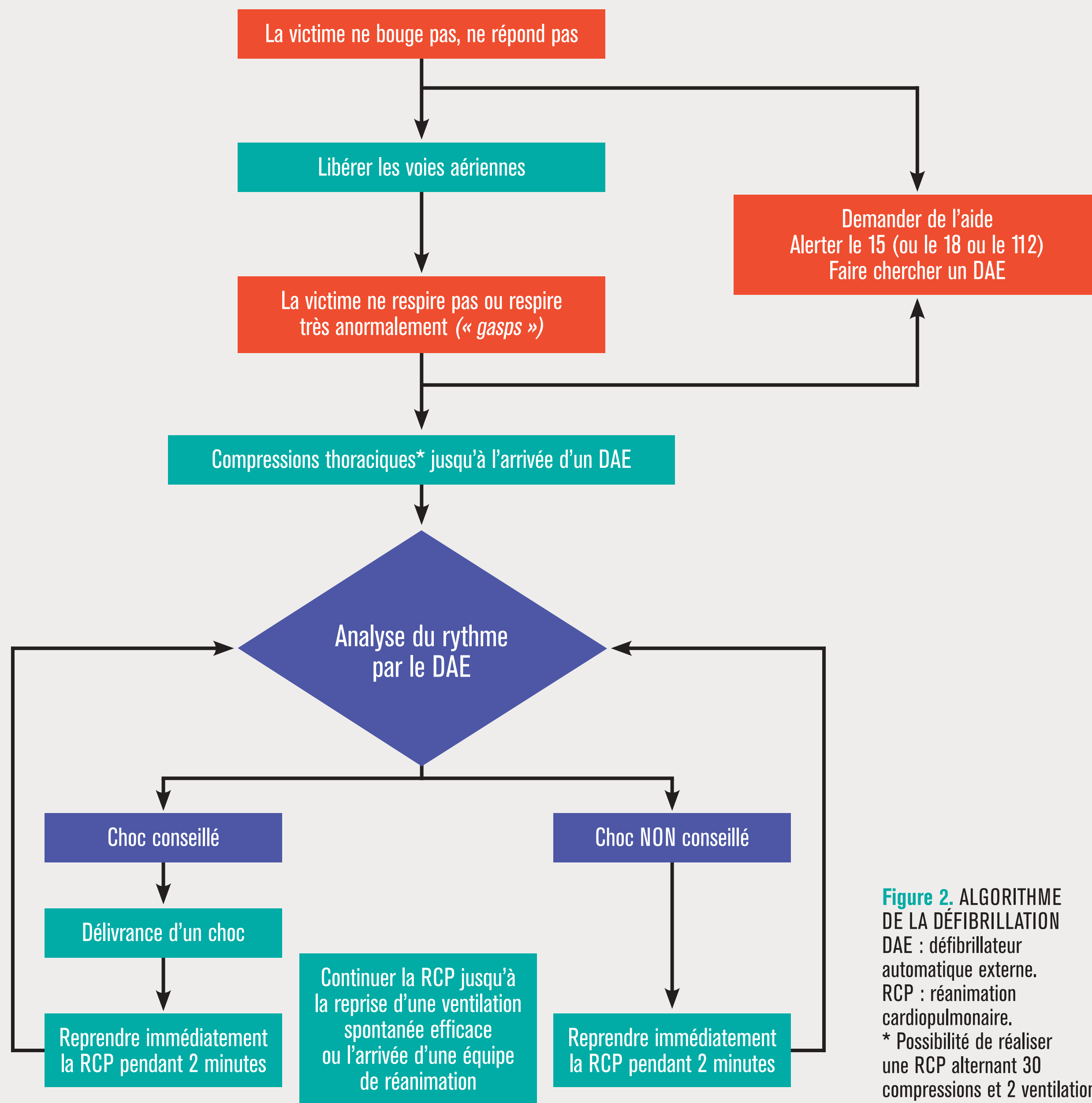



**Figure 2.** ALGORITHME DE LA DÉFIBRILLATION
DAE : défibrillateur automatique externe.
RCP : réanimation cardiopulmonaire.
* Possibilité de réaliser une RCP alternant 30 compressions et 2 ventilations.

minutes. En effet, les études cliniques ont montré que le guidage par téléphone de manœuvres de compressions thoraciques seules à des témoins non entraînés à la réanimation cardiopulmonaire aboutissait à un taux de survie comparable à un guidage plus complexe de manœuvres d'alternance compression-ventilation.[4] Ainsi, lorsque les sauveteurs ne veulent pas ou ne savent pas réaliser le bouche-à-bouche, il est recommandé qu'ils entreprennent le massage cardiaque externe seul.

La ventilation artificielle peut ensuite être réalisée par le bouche-à-bouche, le bouche-à-nez, ou le bouche-à-trachéotomie le cas échéant. Pour les professionnels qui en sont équipés, elle est d'emblée réalisée à l'aide d'un insufflateur manuel et d'un masque, au mieux reliés à une source d'oxygène.

Lorsque la ventilation est employée, les données expérimentales montrent que le ratio 30/2 est le meilleur compromis en matière d'efficacité circulatoire et d'oxygénation. L'alternance recommandée est donc de 30 compressions pour 2 insufflations.

### Défibrillation précoce

Le but est de permettre la transformation des rythmes dits « choquables » (fibrillation ventriculaire [FV] et tachycardie ventriculaire [TV] sans pouls) en un rythme mécaniquement efficace. C'est un maillon crucial car c'est celui qui possède la plus grande chance de restaurer l'activité circulatoire des victimes et d'améliorer très significativement leur survie. En effet, chez ces patients, les chances de récupération diminuent très rapidement au fil des minutes écoulées en l'attente de la défibrillation, et la survie est inversement proportionnelle à la durée de l'arythmie cardiaque. La défibrillation doit donc être réalisée le plus rapidement possible **(fig. 2)**. Bien entendu, la réanimation cardiopulmonaire doit être systématiquement débutée et poursuivie jusqu'à l'arrivée du défibrillateur. Les points suivants sont très importants :

– massage cardiaque et défibrillation : les interruptions de réanimation pour la détection du pouls, l'analyse du rythme ou la recharge du défibrillateur sont fréquentes et nuisibles. Les pauses avant et après chaque choc doivent être réduites au minimum, et il est recommandé de ne pas interrompre le massage cardiaque pendant que le défibrillateur manuel se charge. Idéalement, la délivrance du choc électrique doit être obtenue avec une interruption du massage de moins de 5 secondes ;

– nombre de chocs : il est désormais recommandé de réaliser un choc électrique externe (CEE) unique suivi immédiatement de 2 minutes de réanimation cardiopulmonaire, sans contrôle du pouls. L'utilisation d'une salve de 3 chocs doit cependant être envisagée lorsque la FV-TV se produit devant un témoin et que le patient est déjà connecté à un défibrillateur manuel ;

– vérification du résultat de la défibrillation : dans le même esprit visant à réduire la fréquence et la durée des interruptions du massage cardiaque, le rythme cardiaque et la présence d'un pouls ne doivent désormais être vérifiés qu'après ces 2 minutes de réanimation post-choc électrique ;

– défibrillation automatisée externe : la défibrillation peut désormais être réalisée par les témoins présents sur les lieux à l'aide de défibrillateurs automatisés externes (DAE) lorsqu'ils sont disponibles.[5] Ces appareils, désormais déployés dans de nombreux lieux publics, ont la capacité d'analyser la nature du rythme cardiaque de la victime, d'indiquer la nécessité éventuelle d'une défibrillation et de délivrer un ou plusieurs chocs électriques. Leur utilisation en extrahospitalier par des non-médecins est possible et sans risque, améliorant significativement la survie des patients atteints de fibrillation ventriculaire. L'emploi généralisé des DAE permet la réalisation d'une défibrillation précoce dans de nombreuses situations, avant même l'arrivée des secours médicalisés. Le bénéfice sur la survie des fibrillations ventriculaires extrahospitalières a été montré aux États-Unis où cette stratégie est employée depuis de nombreuses années.[6] Ces DAE peuvent aussi guider la réanimation cardiopulmonaire par des messages vocaux, notamment pour encourager la réalisation des compressions thoraciques. Un décret datant de 2007 autorise leur utilisation par n'importe quel citoyen formé ou non.

## Réanimation médicalisée

Elle constitue le dernier maillon de la « chaîne de survie », et inclut non seulement la prise en charge initiale de la victime par une équipe médicale préhospitalière mais également les soins administrés lors de la phase hospitalière précoce.

Elle comporte plusieurs volets qui doivent être réalisés par un personnel formé et régulièrement entraîné. L'agencement de ces différents volets entre eux et leur séquence d'utilisation sont résumés dans un algorithme global **(fig. 3)**.

### Ventilation

Réalisée par un personnel entraîné avec une interruption minimale du massage cardiaque externe, l'intubation endotrachéale reste la technique recommandée pour contrôler les voies aériennes au cours de la réanimation cardiopulmonaire. Elle permet d'améliorer les échanges gazeux et d'assurer une protection des voies aériennes. Une fois l'intubation réalisée et vérifiée, elle permet une ventilation sans interruption du massage cardiaque grâce à l'usage d'un respirateur automatique dont l'emploi est recommandé pour la poursuite de la ventilation mécanique pendant la réanimation. La position de la sonde d'intubation doit être vérifiée systématiquement, en combinant si possible plusieurs techniques. La mesure du $CO_2$ expiré, couplée à l'auscultation, est la méthode la plus simple dans ce contexte. De plus, pendant le transport, ce monitorage permet de vérifier la stabilité endotrachéale de la sonde et de détecter un éventuel déplacement.

### Abord vasculaire

La mise en place d'un abord vasculaire est indispensable pour la poursuite de la réanimation, notamment pour l'administration des médicaments injectables (catécholamines et anti-arythmiques, en particulier). La voie privilégiée reste la voie veineuse périphérique située dans le territoire cave supérieur, sauf si une voie veineuse centrale est déjà en place. Si l'abord veineux périphérique est retardé ou ne peut être obtenu, l'abord intra-osseux doit être envisagé et nécessite chez l'adulte un dispositif approprié.[7] La voie intratrachéale est abandonnée.

### Médicaments

Les traitements médicamenteux utiles au cours de la réanimation sont peu nombreux, et les deux catégories majeures sont les vasopresseurs et les anti-arythmiques :

– l'emploi des vasopresseurs dans le traitement de l'arrêt cardiaque repose sur leur capacité à augmenter la >>>

pression de perfusion cérébrale et coronarienne au cours de la réanimation. L'adrénaline est utilisée en première intention, quelle que soit la cause de l'arrêt cardiaque. La dose recommandée est de 1 mg tous les 2 cycles de réanimation, soit environ toutes les 3 à 5 minutes. Dans certains pays, la vasopressine est parfois utilisée, seule ou en association avec l'adrénaline, notamment en cas d'asystolie ;

– l'amiodarone est actuellement le médicament recommandé en cas de fibrillation ou de tachycardie ventriculaire sans pouls résistant à la cardioversion électrique. Elle est utilisée immédiatement avant le 3e choc électrique externe à la dose de 300 mg, suivie d'une réinjection de 150 mg en cas de fibrillation résistante. Elle est associée à une augmentation du risque d'hypotension artérielle et de bradycardie. La lidocaïne n'est plus l'anti-arythmique de référence dans l'arrêt cardiaque et ne doit être utilisée que si l'amiodarone n'est pas disponible.

## Aspects éthiques

### Quand stopper la réanimation cardiopulmonaire ?

La décision d'arrêter la réanimation est un problème difficile, qui doit prendre en considération les circonstances de survenue, l'organisation des premiers gestes de secours et le contexte lié au patient et à son environnement. Lorsque cela est possible, il convient d'y intégrer une éventuelle volonté exprimée par le patient. Il est usuel de stopper la réanimation en cas d'asystolie persistante malgré 30 minutes de réanimation bien conduite, sauf en cas de neuroprotection (hypothermie, intoxication) ou de persistance d'une cause favorisante et curable.

### Gestion des proches pendant la réanimation cardiopulmonaire

Dans certains pays, il est fréquent que la famille demande ou soit invitée à assister à la réanimation. En France, cette pratique n'est pas courante, même si des données récentes montrent que cette stratégie est associée à une réduction du risque de stress post-traumatique.[8] Que la famille assiste ou non à la réanimation, une information concise et claire, portant sur la réanimation entreprise et les décisions prises, doit lui être donnée. En cas d'échec de la réanimation, une assistance éventuelle médicale, psychologique et administrative auprès de la famille fait partie de la prise en charge globale de l'arrêt cardiaque et ne doit pas être négligée.

## Place de l'assistance circulatoire externe

Devant un arrêt cardiaque réfractaire, l'assistance mécanique circulatoire (circulation extracorporelle veino-artérielle) est parfois employée dans certains centres ultraspécialisés et dans des contextes très particuliers. Sa diffusion reste bien entendu limitée à l'usage intra-hospitalier et à des centres entraînés. Les meilleurs résultats ont été à ce jour obtenus sur des arrêts cardiaques d'origine toxique ou primitivement cardiaque, survenant essentiellement en intrahospitalier.[9] Dans ces populations très sélectionnées, des survies sans séquelle neurologique importante ont été rapportées dans 20 à 30 % des cas. En revanche, les données préliminaires de l'assistance circulatoire pour les arrêts cardiaques préhospitaliers en France sont encore décevantes avec très peu de cas rapportés de survie.[10] Ces mauvais résultats sont certainement en rapport avec les délais de mise en place de l'assistance circulatoire pour un arrêt cardiaque préhospitalier, actuellement beaucoup plus longs que ceux rapportés par les études retrouvant une amélioration de survie des arrêts cardiaques intrahospitaliers.

## Réanimation post-arrêt cardiaque

Les heures qui suivent la reprise d'une activité circulatoire spontanée sont fréquemment marquées par la survenue d'un syndrome post-arrêt cardiaque qui peut, à lui seul, entraîner le décès. Ce syndrome est caractérisé par un ensemble de manifestations viscérales, notamment neurologiques, cardio-circulatoires, respiratoires et rénales, qui peuvent conduire à des défaillances d'organes multiples.[11] Expérimentalement, la physiopathologie de ce syndrome post-arrêt cardiaque apparaît complexe, faisant intervenir l'anoxo-ischémie initiale, contemporaine de la phase de *« no flow »*, ainsi que les lésions induites lors des manœuvres de réanimation, contemporaines du *« low flow »*.

### Protection tissulaire

Malgré de nombreuses tentatives, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité à réduire les conséquences tissulaires (en particulier cérébrales) de l'anoxo-ischémie induite par l'arrêt cardiaque. En revanche, des études cliniques ont montré que la mise en œuvre rapide d'une hypothermie modérée par refroidissement externe améliorait le pronostic vital et neurologique des victimes de fibrillation ou tachycardie ventriculaire extrahospitalière, toujours comateuses lors de leur admission à l'hôpital. Cette technique fait désormais l'objet de recommandations d'emploi systématique dans cette situation.[12] Pour toutes les autres situations (pour lesquelles le niveau de preuve est plus bas), l'hypothermie thérapeutique peut également être proposée mais elle doit être discutée au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel.[12] Lorsqu'une hypothermie thérapeutique est employée, il n'existe pas de preuve de la supériorité d'une méthode sur une autre pour sa mise en œuvre. Le niveau de température qui doit être ciblé est actuellement très débattu, une large étude récente ayant montré qu'on pouvait indifféremment cibler 33 °C ou 36 °C.[13]

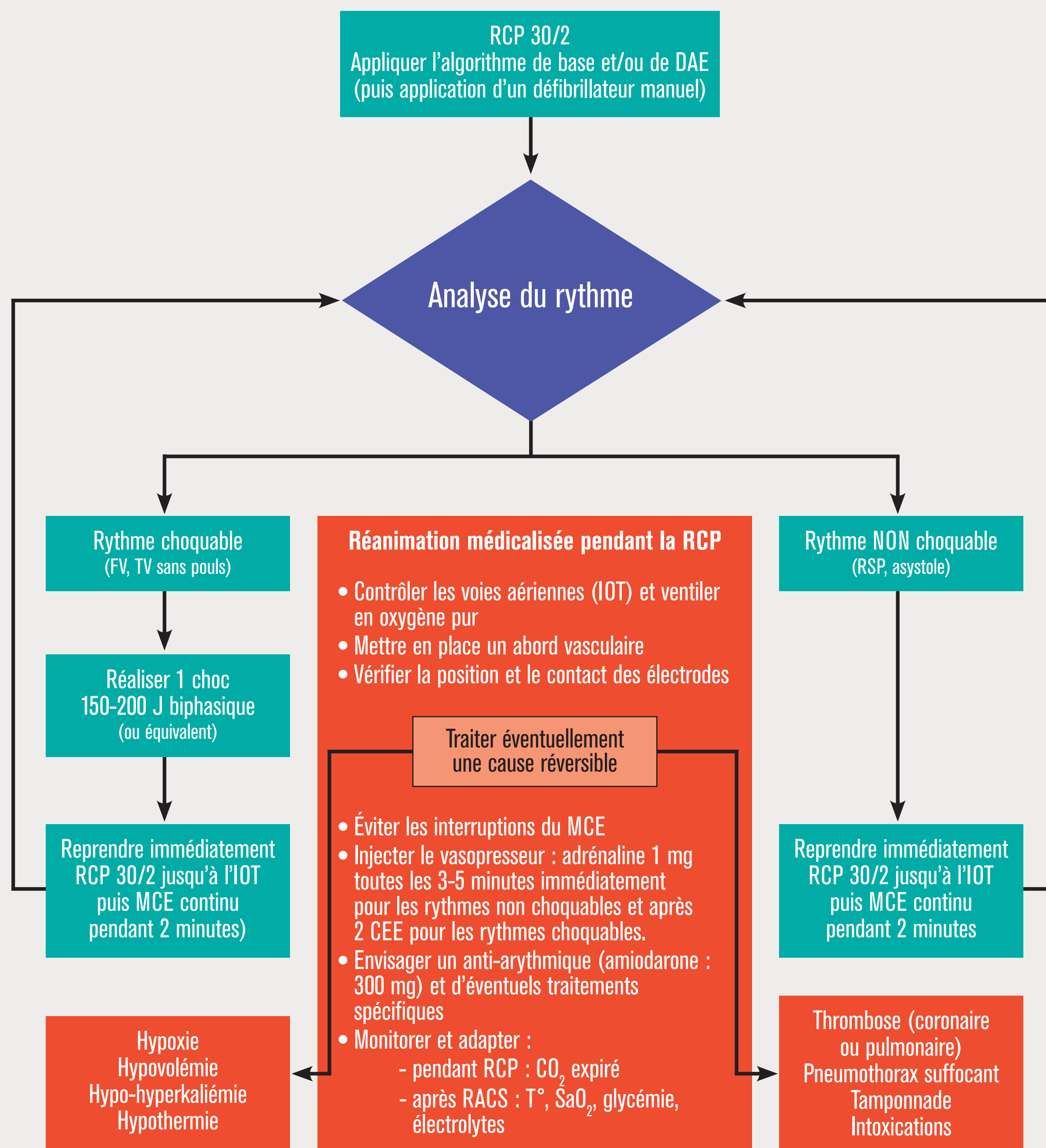



**Figure 3.** ALGORITHME UNIVERSEL
CEE : choc électrique externe ; DAE : défibrillateur automatisé externe ; FV : fibrillation ventriculaire ; IOT : intubation oro-trachéale ; MCE : massage cardiaque externe ; RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée ; RCP : réanimation cardiopulmonaire ; RSP : rythme sans pouls ; TV : tachycardie ventriculaire.

**Détection et traitement immédiat de la cause**

Il apparaît intuitivement évident qu'une détection rapide et un traitement approprié de la cause de l'arrêt cardiaque est de nature à améliorer le pronostic des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. Le syndrome coronaire aigu étant la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier, l'indication de coronarographie doit être >>>

évoquée en fonction du contexte clinique, dès la prise en charge préhospitalière. En effet, une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57 % des autopsies réalisées après un arrêt cardiaque extrahospitalier. Les études angiographiques avec réalisation systématique d'une coronarographie dès l'arrivée chez tous les survivants d'un arrêt cardiaque extrahospitalier trouvent habituellement une occlusion coronaire récente dans environ 50 % des cas.[14] Par ailleurs, il existe une association indépendante entre le succès d'une dilatation d'une artère coronaire responsable d'un infarctus récent et la survie. Enfin, la valeur prédictive de l'électrocardiogramme et des données cliniques (douleur thoracique, facteurs de risque) pour prédire l'occlusion coronaire est médiocre.[15] En fonction du contexte, la décision d'exploration coronarographique est donc prise au mieux dès la phase préhospitalière, de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de réaliser ce geste s'il s'avère nécessaire. Des données récentes suggèrent qu'une telle attitude permet d'obtenir des résultats particulièrement encourageants à long terme.[16]

## CONCLUSION

Le pronostic de l'arrêt cardiaque dépend de la rapidité avec laquelle la circulation spontanée est rétablie. L'enseignement au grand public de la réanimation cardiopulmonaire de base est indispensable pour améliorer le pronostic des arrêts cardiaques. C'est un élément crucial de la « chaîne de survie » au même titre que la défibrillation précoce. L'introduction de nouvelles techniques de réanimation spécialisée nécessite avant tout des preuves scientifiques de leur efficacité en termes de survie et de réduction des séquelles neurologiques. Enfin, il est désormais admis que la mise en place d'un protocole structuré de réanimation post-arrêt cardiaque peut améliorer la survie des victimes après reprise d'une activité circulatoire spontanée.

**RÉSUMÉ MESURES DE RESSUSCITATION LORS D'UN ARRÊT CARDIAQUE**

L'amélioration de la survie des victimes de mort subite repose essentiellement sur l'activation immédiate de la « chaîne de survie » et sur la mise en œuvre rapide des mesures de réanimation cardiopulmonaire de base. Parmi ces mesures, la pratique du massage cardiaque externe par les témoins et le recours rapide à la défibrillation automatisée externe constituent les pierres angulaires de la prise en charge initiale. Ces mesures sont simples et la généralisation de leur apprentissage au sein de la population devrait désormais constituer une priorité de santé publique. Succédant à cette prise en charge initiale et constituant le dernier maillon de la « chaîne de survie », la réanimation cardiopulmonaire spécialisée nécessite l'expertise d'une équipe médicale préhospitalière, et la poursuite de soins appropriés lors de la phase hospitalière précoce. L'agencement de ces différents volets entre eux et leur séquence d'utilisation font l'objet de recommandations précises, résumées sous la forme d'algorithmes facilitant leur application.

**SUMMARY RESUSCITATION MEASURES IN CASE OF CARDIAC ARREST**

Improving the survival rate of sudden cardiac death victims mainly relies on the prompt activation of the « chain of survival », resulting in efficient performance of basic life support maneuvers by bystanders. Among these maneuvers, cardiac compressions and use of automated external defibrillation are the most important components. Since basic life support is easy to learn, spreading its practice throughout the general population should be a priority for public health policy. Following initial resuscitation, the last step of the "chain of survival" is ensured by expert pre-hospital and ICU teams, which are able to provide appropriate care. Organization and sequence of these different steps are the object of regularly updated guidelines, summarized in the form of algorithms that facilitate their application.

## RÉFÉRENCES

1. Neumar RW, Barnhart JM, Berg RA, et al. Implementation strategies for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States: consensus recommendations from the 2009 American Heart Association Cardiac Arrest Survival Summit. Circulation 2011;123:2898-910.
2. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2013;310:1377-84.
3. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, et al. A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. French Active Compression-Decompression Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. N Engl J Med 1999;341:569-75.
4. Dumas F, Rea TD, Fahrenbruch C, et al. Chest compression alone cardiopulmonary resuscitation is associated with better long-term survival compared with standard cardiopulmonary resuscitation. Circulation 2013;127:435-41.
5. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004;351:637-46.
6. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. J Am Coll Cardiol 2010;55:1713-20.
7. Lamhaut L, Dagron C, Apriotesei R, et al. Comparison of intravenous and intraosseous access by pre-hospital medical emergency personnel with and without CBRN protective equipment. Resuscitation 2010;81:65-8.
8. Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2013;368:1008-18.
9. Megarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med 2007;33:758-64.
10. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care 2011;15:R29.
11. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Circulation 2008;118:2452-83.
12. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010;81:1305-52.
13. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013;369:2197-206.
14. Geri G, Dumas F, Cariou A. Should we perform a coronary angiography in all cardiac arrest survivors? Curr Opin Crit Care 2014;20:273-9.
15. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? Crit Care Med 2012;40:1777-84.
16. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. J Am Coll Cardiol 2012;60:21-7.

# DOSSIER

# MORT SUBITE CARDIAQUE

**DOSSIER ÉLABORÉ AVEC LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr XAVIER JOUVEN**
Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
xavier.jouven@egp.aphp.fr

* Les auteurs de ce dossier sont membres du Centre d'Expertise Mort Subite qui réunit les compétences de l'ensemble des acteurs préhospitaliers, du soin, de la formation et de la recherche pour proposer une collaboration inédite entre l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, l'université Paris Descartes et l'Inserm ; il s'articule avec les différents centres de référence déjà existants en France.


© BSIP

La mort subite est un mode de décès fréquent dans les pays occidentaux. La cause est le plus souvent cardiaque, avec au premier rang les cardiopathies ischémiques. Á Paris et sa petite couronne, environ 2000 morts subites d'origine cardiaque présumée surviennent chaque année. Parmi elles, environ 600 sujets atteindront l'hôpital, et finalement 150 quitteront un service de cardiologie (souvent implantés d'un défibrillateur). Ce simple constat amène à reconsidérer la problématique sous un angle plus large afin de tenter de réduire une hécatombe qui au plan national concernerait 40 000 cas par an.

SOMMAIRE

## Épidémiologie de la mort subite : données du registre francilien

# Hors hôpital: près de 40 000 cas par an en France

XAVIER JOUVEN,
WULFRAN BOUGOUIN,
NICOLE KARAM,
ELOI MARIJON,
Département de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
eloi_marijon@yahoo.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

La mort subite est un des premiers modes de décès dans les pays occidentaux. En France, les données épidémiologiques disponibles dans ce domaine étaient jusqu'à présent peu nombreuses, anciennes, et difficiles à extrapoler à partir de données internationales. C'est la raison pour laquelle le Centre d'Expertise Mort Subite (hôpital européen Georges Pompidou et Université Paris Descartes) a mis en place un registre francilien, depuis le 15 Mai 2011, où toutes les morts subites de Paris et sa petite couronne, sont identifiées en temps réel grâce à la collaboration du Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU), de la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), et de l'Institut Médico-Légal de Paris. La mort subite représente une large et hétérogène qu'il convient de clairement définir afin de pouvoir en préciser les caractéristiques épidémiologiques.

## Nouvelles définitions

L'arrêt cardiaque est le mécanisme final de tout décès, quelle qu'en soit la cause. Dans la majorité des cas, il survient comme complication terminale d'une pathologie préexistante (cancer, insuffisance respiratoire sévère, infection grave…). À l'inverse, certains arrêts cardiaques surviennent de façon inopinée. Lorsqu'il n'existe pas de cause circonstancielle évidente (traumatisme, noyade, suicide, fausse-route…), on parle de mort subite, et la cause sous-jacente est présumée cardiaque. Une conférence internationale d'experts a établi deux définitions :[1]

– la mort subite dite certaine est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente, avec effondrement brutal devant témoin, ou en l'absence de témoin, survenant moins d'une heure après l'apparition des premiers symptômes ;

– la mort subite dite probable est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente, survenu moins de 24 heures après le dernier contact avec le patient.

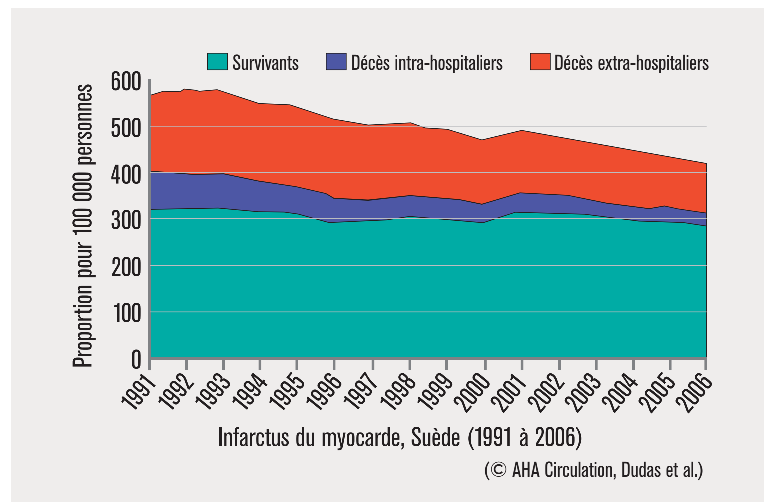



**Figure 1.** Incidence de la mortalité des événements coronaires en Suède (1991-2006) D'après la réf. 2.

## Avant tout : comprendre l'épidémiologie de la maladie coronaire

La première cause de mort subite est la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire compliquant une cardiopathie ischémique. Il apparaît donc particulièrement important de bien appréhender l'épidémiologie de la maladie coronaire pour aborder au mieux la problématique de la mort subite.

Les progrès de la prévention cardiovasculaire et de la prise en charge des syndromes coronaires aigus ont entraîné une importante baisse de l'incidence et de la mortalité des événements coronariens. La preuve de cette tendance a été apportée récemment par une étude suédoise (fig. 1)[2] qui a montré sur près de 400 000 événements coronariens aigus, une chute de l'incidence globale ainsi que de la mortalité intrahospitalière au cours des 15 dernières années. Ces résultats sont bien entendu extrêmement satisfaisants pour les patients, la recherche médicale et le monde cardiologique. À l'inverse, les résultats en termes de mortalité extrahospitalière restent décevants. La mortalité extrahospitalière du syndrome coronaire aigu est constituée en majorité de morts subites. La situation extrahospitalière est donc devenue le nouveau défi cardiologique, lequel ne peut être relevé qu'à la condition d'une collaboration particulièrement étroite entre les acteurs des différents niveaux de soins.

## Incidence : environ 50-70 cas pour 100 000 personnes

De multiples études sur l'incidence de la mort subite ont été réalisées dans des pays divers (États-Unis, Australie, Irlande, Grèce…).[3, 4] L'incidence rapportée est très discordante, de 20 à 100 cas pour 100 000 personnes-année. Cet important écart résulte de plusieurs facteurs. D'une part, les chiffres rapportés sont issus d'études couvrant une période de 25 ans, au cours de laquelle la définition, les facteurs de risque coronaire et le phénotype de la mort subite ont nettement évolué. D'autre part, le mode de recueil conditionne directement les taux d'incidence rapportés. Ainsi, les chiffres d'incidence varient du simple au triple selon la méthodologie employée (diagnostic rétrospectif fondé sur les certificats de décès, ou recueil prospectif des cas utilisant des sources multiples).[5] Il est couramment admis que le recueil prospectif des cas à l'aide de sources multiples représente le meilleur compromis entre l'exhaustivité du recueil et la spécificité des cas. À l'échelle de la France, les données disponibles sont rares.

Dans le registre francilien des morts subites, sur une période de 3 ans (jusqu'au 15 mai 2014 inclus), 10 997 cas d'arrêts cardiaques ont été pris en charge par les secours préhospitaliers.[6, 7] Parmi eux, 1 658 étaient de cause extracardiaque évidente, et 9 339 étaient des morts subites. Finalement, après exclusion des patients n'ayant pas bénéficié de tentative de réanimation par les premiers secours, 5 827 patients répondaient à la définition d'une mort subite certaine ou probable. Sur une population de 5 millions de personnes de plus de 18 ans, l'incidence de la mort subite peut donc être estimée entre 45 et 78 cas pour 100 000 personnes-année (soit 23 000 à 37 000 adultes par an dans le contexte extrahospitalier).

## Surtout des hommes d'âge moyen

La mort subite survient préférentiellement chez des hommes (69 % des cas dans le registre francilien d'âge moyen de 65 ans), notamment du fait de l'incidence plus élevée et plus précoce de la cardiopathie ischémique chez l'homme, d'une susceptibilité différente à l'ischémie, d'une répartition différente des cardiopathies structurelles et du caractère protecteur des estrogènes (fig. 2).[7-13] Dans le registre du francilien, l'âge moyen est de 65 ans, et la mort subite survient à domicile dans près de 75 % des cas. Un témoin est présent dans la majorité des cas (80 %), et ne débute un massage cardiaque externe avant l'arrivée des premiers secours qu'une fois sur deux. Le rythme cardiaque initial lors de la prise en charge justifie un choc (tachycardie ou fibrillation ventriculaire) dans environ 25 % des cas. Cette proportion est cohérente avec la littérature scientifique,[14, 15] qui rapporte une tendance à la diminution de la proportion des rythmes cardiaques justifiant initialement un choc, en particulier au profit des activités électriques sans pouls au cours des 30 dernières années. Cette tendance est vraisemblablement multifactorielle, et résulte notamment des progrès de la prise en charge de la cardiopathie ischémique, principale pourvoyeuse de fibrillation ventriculaire.

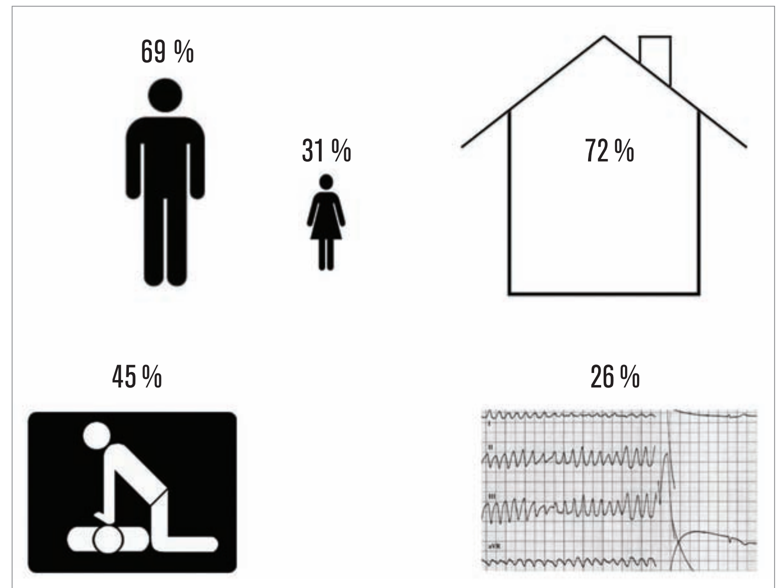



**Figure 2.** PRINCIPALES DONNÉES CONCERNANT LES CAS DE MORT SUBITE DANS LE REGISTRE FRANCILIEN.

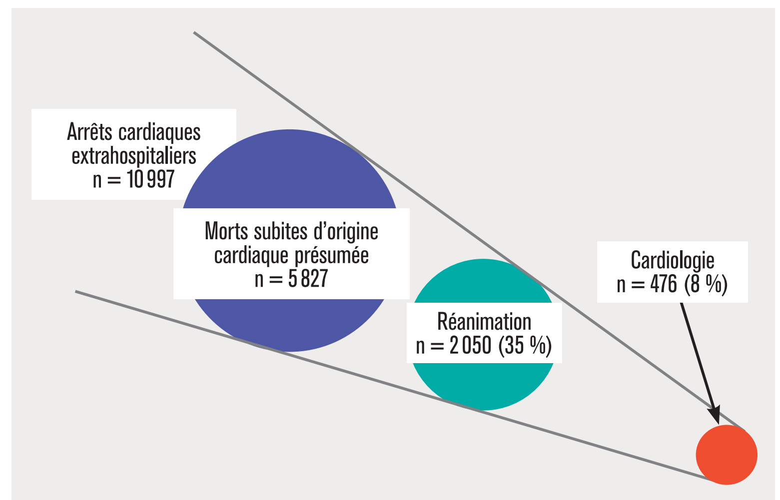



**Figure 3.** DEVENIR DES ARRÊTS CARDIAQUES EXTRAHOSPITALIERS DANS LE REGISTRE FRANCILIEN DU CENTRE D'EXPERTISE MORT SUBITE (Mai 2011-Mai 2014)

## Entre 6 et 8 % de survivants

La survie à la sortie de l'hospitalisation au décours d'une mort subite est évaluée à moins de 10 %.[16] Toutefois, ce chiffre masque une disparité majeure,[17, 18] comme cela a été récemment démontré dans le registre national de la mort subite du sportif avec des survies variant de moins de 10 % à plus de 50 % à la sortie de l'hôpital.[19-21] En France, les données concernant la survie à la sortie >>>

d'hôpital en population générale sont anciennes,[22, 23] rapportant une survie de 2 à 5 %. De plus, ces rares études ont été réalisées avant l'avènement de progrès thérapeutiques récents (défibrillation préhospitalière, hypothermie, coronarographie). Les études plus récentes ne s'intéressent qu'à des populations sélectionnées (rythme exclusivement choquable, patients avec nécessité d'adrénaline) et souffrent des biais inhérents à tous les essais randomisés.[24, 25] Sur les 5 827 patients victimes d'une mort subite et ayant bénéficié de manœuvres de réanimation inclus dans le registre francilien, 3 777 (65 %) décèdent avant l'arrivée à l'hôpital, 2 050 patients (35 %) sont transportés vivants à l'hôpital, et 476 (8 %) sortent vivants de l'hôpital. Ces chiffres soulignent l'importance de mettre en place un système collaboratif entre « ville » et « hôpital » pour mieux comprendre la mort subite. Le cardiologue ne voit qu'une faible proportion des cas de morts subites **(fig. 3)**.[26]

## CONCLUSION

La mort subite est donc toujours un enjeu de santé publique majeur notamment du fait de son incidence, mais également du fait de son mauvais pronostic. L'établissement d'une définition claire de ce cadre nosologique est le prérequis pour assurer la spécificité des cas, afin de faciliter la recherche médicale. Préciser l'épidémiologie locale permettra d'identifier au mieux les leviers disponibles pour améliorer la prise en charge de la mort subite mais également mieux prévenir la survenue de l'événement.


**RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MORT SUBITE : DONNÉES DU REGISTRE FRANCILIEN**

La mort subite est un arrêt cardiaque inattendu sans cause extracardiaque évidente. L'épidémiologie de la mort subite est peu documentée en France. Grâce à la collaboration étroite de tous les acteurs pré-hospitaliers, le registre francilien du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) collecte, depuis mai 2011, les données de toutes les morts subites survenant à Paris et petite couronne (population de 6,6 millions d'habitants). En 3 ans, l'incidence des morts subites était d'environ 50 à 70 cas pour 100 000 personnes et par an. Il s'agissait principalement d'hommes (69%), d'âge moyen (65 ans), à domicile dans 75% des cas. Un témoin était présent dans 80% des cas, mais ne débutait un massage cardiaque qu'une fois sur deux. Le rythme initial était une fibrillation ventriculaire dans 25% des cas. La survie à la sortie de l'hôpital était de 8%.



**SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF SUDDEN CARDIAC DEATH: DATA FROM THE PARIS SUDDEN DEATH EXPERTISE CENTER REGISTRY**

Sudden cardiac death is an unexpected cardiac arrest without obvious extra-cardiac cause. Epidemiology of sudden cardiac death has been poorly documented in France, mainly because of challenging requirement in order to capture all cases in a specific area. The Parisian registry (Sudden Death Expertise Center, European Georges Pompidou Hospital, Paris) was initiated in May 2011 and analyzed data of all sudden death in Paris and suburbs (6.6 millions inhabitants). Over 3 years, the annual incidence estimated to 50-70 per 100000. Those occurred mainly in men (69%), with a mean age of 65 year, and at home (75%). The event was witnessed in 80% of cases, but bystander cardiopulmonary resuscitation was initiated in only half of cases. Initial cardiac rhythm was ventricular fibrillation in 25%. Survival to hospital discharge remains low (8%).


## RÉFÉRENCES


1. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society workshop. Circulation 2010;122:2335-48.
2. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). Circulation 2011;123:46-52.
3. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation 2005;67:75-80.
4. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. Resuscitation 2004;63:17-24.
5. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. J Am Coll Cardiol 2004;44:1268-75.
6. Marijon E, Bougouin W, Cariou A, et al.; CEMS investigators. Sudden death expertise center: a multi disciplinary approach for sudden death. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:555-7.
7. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in greater Paris. Intensive Care Med 2014;40:846-54.
8. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). J Am Coll Cardiol 2009;54:2006-11.
9. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. Circulation 1996;93:1170-6.
10. Kitamura T, Iwami T, Nichol G, et al. ; Utstein Osaka Project. Reduction in incidence and fatality of out-of-hospital cardiac arrest in females of the reproductive age. Eur Heart J 2010;31:1365-72.
11. Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto M, Tahvanainen KU, Huikuri HV. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1998;31:301-6.
12. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. ; INTERHEART investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J 2008;29:932-40.
13. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. ; ONTARGET/TRANSCEND investigators. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). Circulation 2012;126:934-41.
14. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, et al. ; Resuscitation Outcomes Consortium investigators. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. N Engl J Med 2011;364:313-21.
15. McNally B, Robb R, Mehta M, et al. ; Centers for Disease Control and Prevention. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance - Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005 - December 31, 2010. MMWR Surveill Summ 2011;60:1-19.
16. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:63-81.
17. Dunne RB, Compton S, Zalenski RJ, Swor R, Welch R, Bock BF. Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Detroit. Resuscitation 2007;72:59-65.
18. Kuilman M, Bleeker JK, Hartman JA, Simoons ML. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest: an 8-year follow-up. Resuscitation 1999;41:25-31.
19. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation 2011;124:672-81.
20. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Major regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. Eur Heart J 2013;34:3632-40.
21. Marijon E, Bougouin W, Tafflet M, et al. Population movement and sudden cardiac arrest location. Circulation 2015;131:1546-54.
22. Pochmalicki G, Le Tarnec JY, Franchi JP, et al. Prise en charge de la mort subite dans un département semi rural, la Seine et Marne: étude DEFI 77. Arch Mal Coeur Vaiss 2007;100:838-44.
23. Giraud F, Rascle C, Guignand M. Out-of-hospital cardiac arrest. Evaluation of one year of activity in Saint-Etienne's emergency medical system using the Utstein style. Resuscitation 1996;33:19-27.
24. Jost D, Degrange H, Verret C, et al. ; DEFI 2005 work group. DEFI 2005: a randomized controlled trial of the effect of automated external defibrillator cardiopulmonary resuscitation protocol on outcome from out-of-hospital cardiac arrest. Circulation 2010;121:1614-22.
25. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2008;359:21-30.
26. Marijon E, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Jost D, Jouven X. Mort subite de l'adulte: ne négligeons pas la partie immergée de l'iceberg ! Rev Med Interne 2012;33:543-5.

## Mort subite du sportif : premières données en population générale

# Le sportif qui décède est 8 fois sur 10 un homme de 40 à 60 ans

**ELOI MARIJON, WULFRAN BOUGOUIN, XAVIER JOUVEN**
Département de cardiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France.
eloi_marijon@yahoo.fr

La représentation médiatique de la mort subite du sportif est constituée des cas dramatiques de sportifs de haut niveau, jeunes, qui s'effondrent pendant une compétition. Or jusqu'à récemment, il n'existait pas de données sur la mort subite du sportif dans la communauté – c'est-à-dire incluant les sportifs occasionnels (typiquement le jogger du dimanche...).[1, 2] Toute l'information dont nous disposions provenait des études effectuées chez le jeune sportif de haut niveau, ou certaines activités sportives spécifiques telles que le marathon.

### Premier registre national incluant les sportifs occasionnels

C'est la raison pour laquelle le Centre d'Expertise Mort Subite (Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris) a initié un registre français en avril 2005, mené en population générale (60 départements, 35 millions d'habitants) chez les 10-75 ans, et poursuivi pendant 5 années consécutives.[3, 4] Il s'agissait d'une vaste étude collaborative visant à décrire les caractéristiques des sujets, les circonstances de survenue ainsi que le pronostic de ces formes particulières de mort subite, dont la survenue chez le sportif a valeur d'exemple type pour étudier la mort subite.

Nous avons collecté un total de 820 cas. Par différents modèles de calcul, en considérant différentes hypothèses sur notre taux d'exhaustivité, nous évaluons que le nombre de cas est compris entre 800 et 1000 par an en France.

### La majorité des cas concerne l'homme d'âge moyen

Dans plus de 80 % des cas, la mort subite du sportif concerne l'homme d'âge moyen (40-60 ans), et les femmes ne représentent que 5 % de l'ensemble des cas. Au-delà des différences de participation sportive, le risque de mort subite de la femme pendant le sport apparaît extrêmement faible par rapport à celui de l'homme (jusqu'à 30 fois plus faible dans la tranche d'âge 45-54 ans) [fig. 1].[5, 6]

Le premier résultat important de cette étude est que la « mort subite du jeune athlète de compétition » ne représente pas plus de 6 % du total des morts subites du sportif (fig. 2). L'incidence de la mort subite pendant une activité sportive chez les jeunes (< 35 ans) athlètes de compétition est estimée à 10 par million de participants sportifs et par an.

### Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée

Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée (75 % des cas) [fig. 3],[7] en particulier dans la >>>

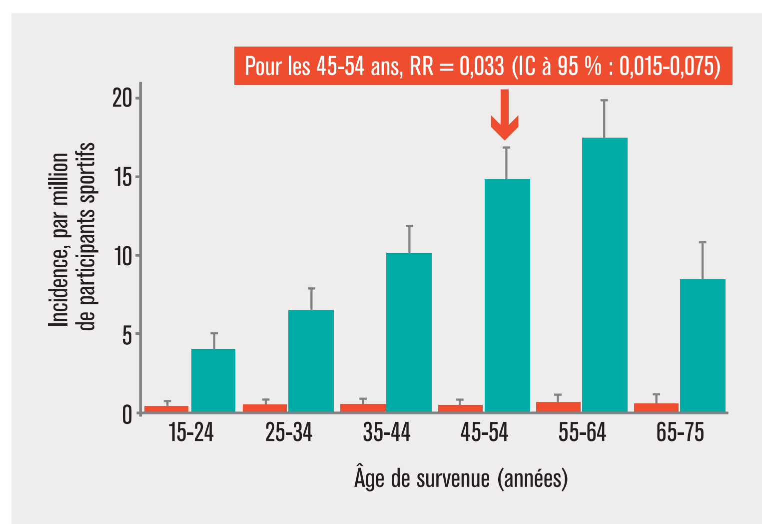



**Figure 1.** INCIDENCES DE LA MORT SUBITE DU SPORTIF (calculées par million de participants sportifs) en fonction du sexe et de 6 tranches d'âge entre 15 et 75 ans. Le taux de participation sportive a été évalué en 2000 par l'Institut national du sport et de l'éducation physique (INSEP) auprès d'un échantillon de 6 526 personnes âgées de 15 à 75 ans se trouvant en France métropolitaine ou dans les départements d'outre-mer. Ce graphique montre une différence majeure en termes d'incidence entre les hommes (en vert) et les femmes (en rouge), et une augmentation significative de l'incidence avec l'âge (jusqu'à 65 ans) chez l'homme contrairement à la femme, permettant d'estimer un risque relatif maximal homme-femme pour la tranche d'âge des 45-54 ans, supérieur à 30. Daprès la réf. 5.

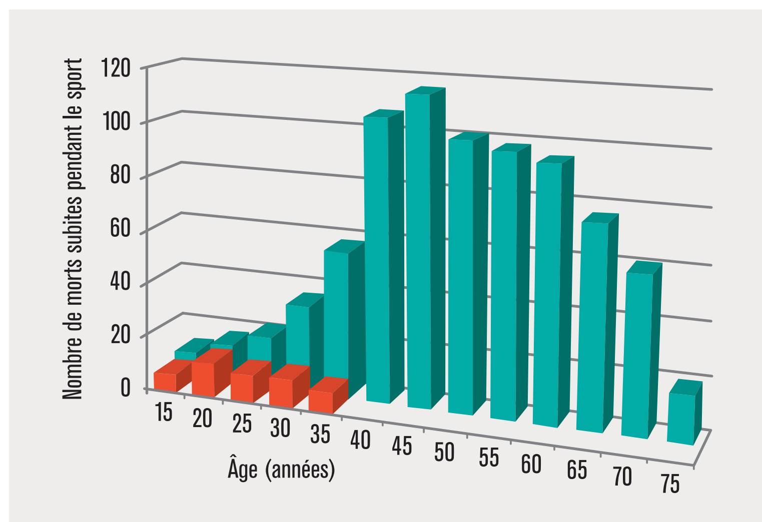



**Figure 2.** RÉPARTITION DES MORTS SUBITES DU SPORTIF EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU STATUT OU NON DE JEUNE ATHLÈTE DE COMPÉTITION. Les jeunes athlètes de compétition (en rouge) correspondaient à toute personne âgée de 10 à 35 ans participant à un programme de sport organisé (individuel ou d'équipe) exigeant des compétitions régulières et un entraînement spécifique (les individus participant à des compétitions interscolaires n'étaient pas considérés de façon systématique comme des jeunes athlètes de compétition). Ils représentent 6 % du nombre total de cas enregistrés dans cette étude, et près de 30 % des sujets de moins de 35 ans. D'après la réf. 3.

| CŒUR ET SPORT : LE 10 RÈGLES D'OR | |
|---|---|
| 1 | Signaler à son médecin toute douleur dans la poitrine ou tout essoufflement anormal |
| 2 | Signaler à son médecin toute palpitation survenant à l'effort ou juste après l'effort* |
| 3 | Signaler à son médecin tout malaise survenant à l'effort ou juste après l'effort* |
| 4 | Respecter toujours un échauffement et une récupération de 10 minutes lors des activités sportives |
| 5 | Boire 3 ou 4 gorgées d'eau toutes les 30 minutes d'exercice, à l'entrainement comme en compétition |
| 6 | Éviter les activités intenses par des températures extérieures < -5°C et > + 30 °C et lors des pics de pollution |
| 7 | Ne jamais fumer 1 heure avant ni 2 heures après une pratique sportive |
| 8 | Ne jamais consommer de substance dopante et éviter l'automédication |
| 9 | Ne pas faire de sport intense en cas de fièvre ni dans les 8 jours suivant un épisode grippal (fièvre + courbatures) |
| 10 | Faire un bilan médical avant de reprendre une activité sportive intense (plus de 35 ans pour les hommes et plus de 45 ans pour les femmes) |

**Tableau.** D'après les recommandations du Club des cardiologues du sport. www.cardiosport.com ; * quel que soit l'âge, le niveau d'entrainement ou de performance ou les résultats d'un précédent bilan cardiologique.

population pratiquant une activité sportive de loisir. Ce manque d'information est essentiellement lié au fait que deux tiers des sujets décèdent sur place, et que l'autopsie n'est que très rarement pratiquée en France (< 5 %). Parmi les causes identifiées, la maladie coronaire reste prépondérante, représentant 75-80 % des pathologies identifiées, les cardiomyopathies familiales et les cardiopathies congénitales 10-15 %, et enfin les canalopathies et fibrillations ventriculaires idiopathiques 5-10 %.

## Disparités majeures entre départements en termes de survie

Le taux de survie à la sortie de l'hôpital est en moyenne de 16 %, nettement supérieur à ce que l'on peut observer lorsque la mort subite survient en dehors d'un contexte sportif (~ 7 % en France). Cette meilleure survie du sportif est essentiellement le reflet de ce ce qui se passe dans les lieux sportifs (gymnase, terrain de sports …), alors que le pronostic du sportif qui fait un arrêt cardiaque en dehors de ces structures est tout aussi mauvais que n'importe quel arrêt cardiaque non lié au sport.[2] Nous avons mis en évidence des disparités départementales majeures en termes de survie à la sortie de l'hôpital, et certains départements atteignent des taux de survie de près de 50% **(fig. 4)**.[7]

Pour analyser ces différences majeures en termes de survie entre départements, une analyse comparant les départements selon 4 groupes de survie (< 10 %, 10-20 %, 20-40 %, > 40 %) a été réalisée. En ce qui concerne le premier maillon de la chaîne de survie, le temps de réaction (et d'appel des premiers secours) était homogène entre les 4 groupes de survie. Les 3e maillon (usage du défibrillateur par les témoins) et 4e maillon (prise en charge médicalisée par le SAMU et prise en charge hospitalière) étaient également comparables entre les départements. À l'inverse, le 2e maillon (massage cardiaque par les témoins) différait nettement entre les groupes de survie, avec des taux de près de 90% de massage cardiaque dans les départements avec les plus hauts taux de survie.

Cette analyse, rendue possible par le caractère homogène de la population, conduit à deux enseignements majeurs. Premièrement, des taux de survie très élevés sont possibles en France, suivant l'exemple des départements « pilotes ». Deuxièmement, l'un des principaux déterminants de cette survie élevée est le taux de massage cardiaque par les témoins.[5] Ces constatations montrent que des résultats très encourageants en termes de survie après une mort subite peuvent être atteints.

Dans le cadre de l'étude des différences entre les 4 groupes de survie, nous avons observé que la formation de la population aux gestes qui sauvent est associée à la survie, tout comme le nombre de défibrillateurs déployés dans le département. Toutefois, dans notre

série, moins de 1 % des cas d'arrêts cardiaques bénéficient d'une défibrillation avant l'arrivée des secours. L'association entre déploiement des défibrillateurs et survie serait donc indirecte, en quelque sorte médiée par la formation aux gestes qui sauvent concomitamment à l'installation des défibrillateurs dans les lieux publics.

Ce premier registre en population générale a permis d'initier, au sein de la communauté médicale internationale, un véritable élan d'intérêt pour le sportif occasionnel. Reste à mieux comprendre quel coronarien d'âge moyen est le plus à même de faire un arrêt cardiaque pendant un exercice physique, et définir les stratégies de prévention (au-delà de la visite de non-contre-indication pour la compétition) les plus pertinentes. Entre-temps, nous pouvons améliorer la prise en charge de l'arrêt cardiaque pour offrir à l'ensemble des départements des taux de survie de plus de 40 %. Certains départements en ont démontré la faisabilité !

## Prévention : visite de non-contre-indication et information des participants

Bien que le niveau de preuve soit limité, et que des considérations économiques soient nécessaires, l'intérêt de l'intégration de l'électrocardiogramme (ECG) dans le dépistage des sujets à risque de mort subite lors d'une activité sportive chez ces patients jeunes semble cependant avoir retenu l'attention d'une majorité de pays européens. En 2005, un consensus d'experts européens de cardiologie du sport a recommandé la réalisation d'un ECG entre 12 et 35 ans pour tout demandeur d'une licence sportive de compétition, à répéter tous les 2 ans. En 2010, la Société Française de Cardiologie a publié un ensemble de recommandations concernant le bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans (fig. 5).[8] Les objectifs de cette visite sont de détecter précocement des pathologies cardiovasculaires chez le sportif qui pratique la compétition, afin d'en limiter le risque potentiel en proposant une attitude thérapeutique et/ou une surveillance, et en limitant l'exposition aux efforts inadaptés.

Le contenu et la périodicité de la visite de non-contre-indication pour les sportifs professionnels (12-35 ans) sont définis par la commission médicale de la fédération concernée, et varient donc selon la discipline sportive. Les sportifs inscrits sur les listes de haut niveau doivent bénéficier d'un bilan médical défini par l'arrêté ministériel du 11 février 2004, comprenant : un examen clinique semestriel réalisé par un médecin diplômé en médecine du sport, un ECG de repos standardisé annuel avec compte-rendu médical, une échocardiographie transthoracique de repos standardisé avec compte-rendu médical une fois >>>

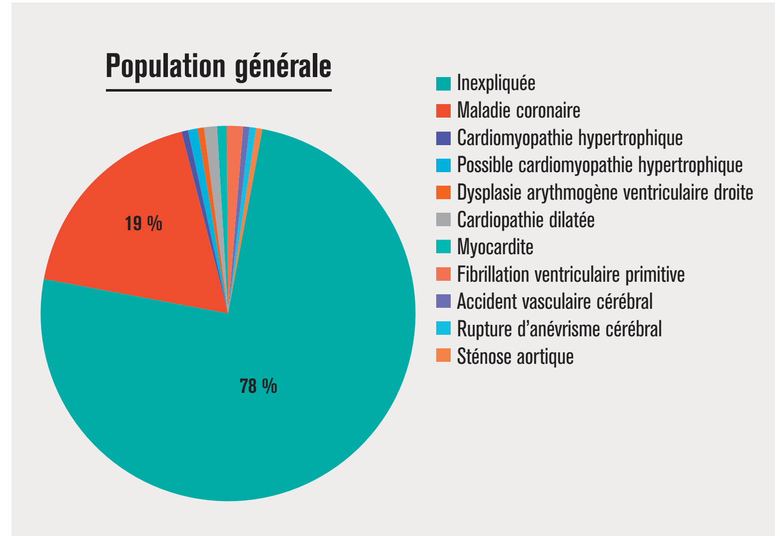



**Figure 3.** CAUSE DES MORTS SUBITES. Le plus souvent, la cause de décès n'est pas identifiée notamment dans la population pratiquant une activité sportive de loisir. Ce manque d'information est essentiellement lié au fait que 2 tiers des sujets décèdent sur place, et que l'autopsie n'est que très rarement pratiquée (< 5 % dans cette étude). D'après la réf. 3.

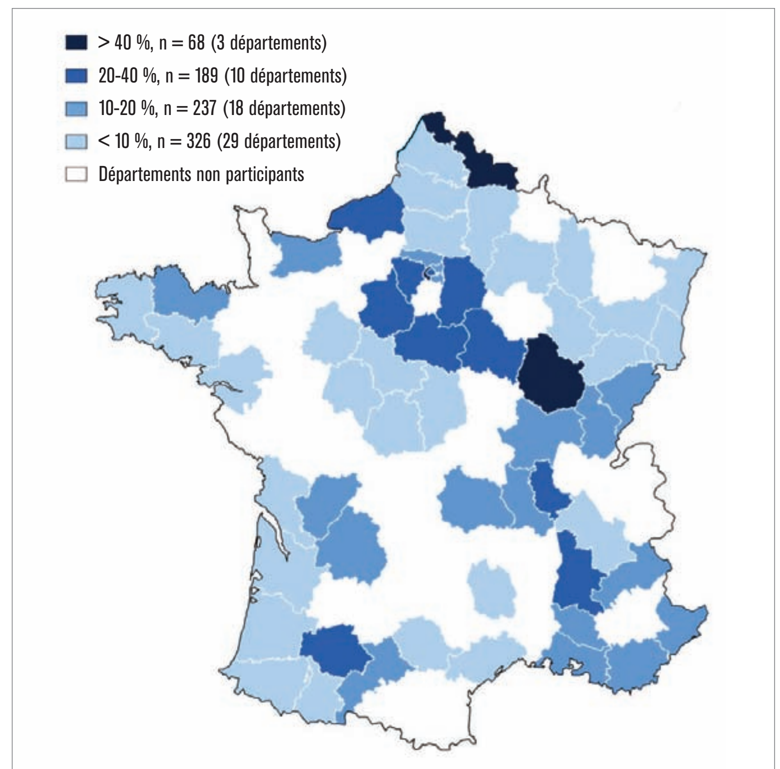



**Figure 4.** ANALYSE DES TAUX DE SURVIE À LA SORTIE DE L'HÔPITAL DE CHACUN DES 60 DÉPARTEMENTS PARTICIPANTS. L'hétérogénéité est majeure sur le territoire français ; 29 départements présentent une survie inferieure à 10 %, alors que deux départements (Nord, Côte-d'Or) ont des taux supérieurs à 50 %. D'après la réf. 7.

| FICHE D'EXAMEN MÉDICAL DE NON-CONTRE-INDICATION APPARENTE À LA PRATIQUE D'UN SPORT<br>DOSSIER MÉDICAL CONFIDENTIEL | | |
|---|---|---|
| Questionnaire préalable à la visite médicale à remplir et signer par le sportif.<br>Document à conserver par le médecin examinateur. | | |
| Nom : ……………………………………….. | Prénom : ………………………………… | |
| Date de naissance : ………………………….. | Sport pratiqué : ………………………….. | |
| **Avez-vous déjà un dossier médical dans une autre structure, si oui, laquelle :** | | |
| **Avez-vous eu connaissance dans votre famille des événements suivants :** | | |
| - Accident ou maladie cardiaque ou vasculaire survenue avant l'âge de 50 ans | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Mort subite survenue avant 50 ans (y compris mort subite du nourrisson) | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà ressenti pendant ou après un effort les symptômes suivants :** | | |
| - Malaise ou perte de connaissance | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Douleur thoracique | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Palpitations (cœur irrégulier) | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Fatigue ou essoufflement inhabituel | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous :** | | |
| - Une maladie cardiaque | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une maladie des vaisseaux | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Été opéré du cœur ou des vaisseaux | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un souffle cardiaque ou un trouble du rythme connu | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une hypertension artérielle | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un diabète | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un cholestérol élevé | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Suivi un traitement régulier ces deux dernières années (médicaments, compléments alimentaires ou autres) | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Eu une infection sérieuse dans le mois précédent | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà eu :** | | |
| - Un électrocardiogramme | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Un échocardiogramme | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Une épreuve d'effort maximale | ☐ Oui | ☐ Non |
| **Avez-vous déjà eu :** | | |
| - Des troubles de la coagulation | ☐ Oui | ☐ Non |
| **À quand remonte votre dernier bilan sanguin ? (le joindre si possible)** | | |
| **Fumez-vous ?** | | |
| Si oui, combien par jour ? Depuis combien de temps ? | ☐ Oui | ☐ Non |

**Figure 5.** AUTOQUESTIONNAIRE À VISÉE CARDIOVASCULAIRE de la visite de non contre indication à une pratique sportive de compétition (Société Française de Médecine du Sport).

dans la carrière sportive, une épreuve d'effort maximale répétée au moins tous les 4 ans au cours de la carrière sportive. Chez tout demandeur de licence pour la pratique d'un sport de compétition, le médecin doit pratiquer un interrogatoire, un examen physique et un ECG de repos 12 dérivations (à partir de 12 ans lors de la délivrance de la première licence, renouvelé ensuite tous les 3 ans, puis tous les 5 ans à partir de 20 ans jusqu'à 35 ans). En outre, le comité insiste sur la nécessité de former à l'interprétation de l'ECG de repos les médecins qui ne sont pas familiers avec cette technique, et qui sont en charge des visites de non-contre-indication des sportifs pratiquant en compétition. Par ailleurs, les experts indiquent clairement le contenu de l'examen physique cardiovasculaire recommandé : recherche (position couchée et debout) d'un souffle cardiaque, palpation des artères fémorales, recherche de signes cliniques de syndrome de Marfan, mesure de la pression artérielle aux 2 bras, mesure de la fréquence cardiaque de repos.
Le 2e volet préventif, qui vient compléter cette stratégie

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

de dépistage, est l'éducation du participant sportif sur les bonnes règles à respecter afin de diminuer le risque d'accident cardiaque **(*v.* tableau)**. Ces « 10 règles d'or » instituées par le groupe des cardiologues du sport sont d'autant plus importantes que des données récemment présentées soulignent l'importance des signes annonciateurs et/ou d'une cardiopathie connue (50 %) chez les sportifs concernés.[9]

## CONCLUSION

La mort subite du sportif représente une entité spécifique, avec des caractéristiques particulières, et un taux de survie supérieur à la mort subite en population générale. Elle touche avant tout l'homme d'âge moyen, avec dans la moitié des cas des symptômes cardiaques ou une cardiopathie sous-jacente connue. L'étude des facteurs influençant la survie a permis de redémontrer l'importance du massage cardiaque entrepris rapidement par le témoin, permettant d'obtenir des survies supérieures à 50 % à la sortie de l'hôpital.

## RÉFÉRENCES


1. Jouven X. Épidémiologie de la mort subite du sportif. Science Sports 2005;20:205-7.
2. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Survival from sports related sudden cardiac arrest : in sport facilities versus outside of sports facilities. Am Heart J, in press. http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703%2815%2900309-9/abstract
3. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation 2011;124:672-81.
4. Marijon E, Bougouin W, Cariou A, et al.; CEMS investigators. Sudden death expertise centre: a multi disciplinary approach for sudden death. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:555-7.
5. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Characteristics and outcomes of sudden cardiac arrest during sports in women. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:1185-91.
6. Marijon E, Bougouin W, Périer MC, Celermajer DS, Jouven X. Incidence of sports-related sudden death in France by specific sports and sex. JAMA 2013;310:642-3.
7. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. Eur Heart J 2013;34:3632-40.
8. Carré F, Brion R, Douard H, et al. Recommandations concernant le contenu du bilan cardiovasculaire de la visite de non-contre-indication à la pratique du sport en compétition entre 12 et 35 ans. Société française de cardiologie, 2009. http://sfcardio.fr/sites/default/files/pdf/edito_ECG.pdf
9. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. Circulation 2015;131:1384-91.



**RÉSUMÉ MORT SUBITE DU SPORTIF : PREMIÈRES DONNÉES EN POPULATION GÉNÉRALE**

Jusqu'à présent, la mort subite du sportif a été étudiée essentiellement au travers des jeunes sportifs de compétition. Le registre national français (2005-2010) a été le premier à évaluer la mort subite au cours d'une activité sportive en population générale, estimant à environ 1 000 le nombre de cas survenant en France chaque année. La majorité de ces morts subites surviennent chez l'homme d'âge moyen (46 ans) effectuant une activité sportive de loisir, la femme ayant un risque jusqu'à 30 fois moins élevé que l'homme. Les proportions de survivants à la sortie de l'hôpital diffèrent de façon majeure entre les départements (de 0 à > 50 %), et cela apparait essentiellement être le reflet du massage cardiaque externe entrepris ou non par le témoin. La maladie coronaire reste la pathologie la plus fréquemment associée à ces événements.

**SUMMARY SPORTS-RELATED SUDDEN DEATH : LESSONS FROM THE FRENCH REGISTRY**

So far, sports-related sudden death has been mainly studied through young competitive athletes. The national sports-related sudden death French registry (2005-2010) is the first study evaluating sudden death during sports activities in the general population, estimating that approximately 1000 cases occur each year in France. The vast majority occurs among middle age men practicing recreational activities, with women presenting a very low risk (up to 30-fold lower) compared to men. Outcomes dramatically vary across districts with survival to hospital discharge from 0 to 50%. Those differences are mainly the result of major disparities between districts regarding cardiopulmonary resuscitation initiated by bystanders. Coronary artery disease remains the most frequent cardiovascular disease associated with such events.

## Mesures de ressuscitation lors d'un arrêt cardiaque

# Alerte des secours, massage cardiaque par les témoins et défibrillation

LIONEL LAMHAUT*
ALAIN CARIOU**
* Département d'anesthésie-réanimation, Samu 75, Inserm U970, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France.
** Service de réanimation médicale, université Paris Descartes, Inserm U970, groupe hospitalier Broca-Cochin-Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris, France.
alain.cariou@cch.aphp.fr

A.Cariou déclare être intervenu ponctuellement pour Bard France et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par cette entreprise.
L. Lamhaut déclare être intervenu ponctuellement pour Astra Zeneca et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Astra Zeneca, Maquet, Lilly, Astellas et Gambro.

Quelle qu'en soit la cause, l'arrêt cardiaque est habituellement défini par l'interruption, en général brutale, de toute activité mécanique efficace du cœur. En l'absence de rétablissement rapide d'une activité circulatoire, des lésions irréversibles s'observent en quelques minutes dans les organes les plus sensibles à l'anoxo-ischémie (cerveau en particulier). Seul le rétablissement précoce d'une circulation suffisante procure une chance de survie. De plus, aux lésions initiales s'ajoutent, en cas de réanimation efficace surtout en cas d'ischémie prolongée, des lésions spécifiques de reperfusion qui aggravent encore les dommages initiaux.[1] Ces phénomènes contribuent à l'aggravation des lésions viscérales (notamment cérébrales) au cours des premières heures et des premiers jours.

## Concept de la « chaîne de survie »

Conçue à des fins essentiellement pédagogiques et organisationnelles, la chaîne de survie identifie les différentes actions et acteurs susceptibles d'améliorer la survie des patients en arrêt cardiaque. Elle est composée des 4 maillons suivants :
– maillon 1, reconnaissance de l'arrêt cardiaque et alerte précoce des secours ;
– maillon 2, massage cardiaque précoce délivré par les premiers témoins ;
– maillon 3, défibrillation précoce ;
– maillon 4, réanimation spécialisée précoce et réanimation post-arrêt cardiaque.

Au cours de la dernière décennie, son impact sur l'amélioration du pronostic a été établi au travers de larges études en population, le bénéfice semblant principalement reposer sur l'alerte et la défibrillation précoces.[2]

## Reconnaissance et alerte rapide

La reconnaissance et l'alerte sont indispensables pour donner les premières consignes à l'appelant et mobiliser les ressources nécessaires. La reconnaissance d'un arrêt cardiaque par le témoin doit reposer sur des éléments simples et fiables, permettant à toute personne de faire le diagnostic en quelques instants selon les modalités suivantes :
– pour le public et pour les témoins non entraînés à la recherche du pouls, la reconnaissance de l'arrêt cardiaque repose sur l'association de la constatation d'une personne inconsciente et qui ne respire pas ou qui respire de manière anormale (« *gasps* ») ;
– pour les secouristes et les professionnels de santé (entraînés à la recherche du pouls), la reconnaissance de l'arrêt cardiaque repose sur la constatation d'une personne inconsciente sans pouls central.

Dans tous les cas, cette reconnaissance de l'arrêt cardiaque doit être la plus rapide possible, imposant alors le déclenchement des secours par un appel au 15 (service d'aide médicale urgente, [SAMU]), ou au 18 (pompiers) ou au 112 (numéro d'urgence européen), ainsi que le début immédiat de la réanimation cardio-pulmonaire de base par les personnes présentes (fig. 1). Lorsque cela est nécessaire, les médecins régulateurs peuvent délivrer à l'appelant les consignes nécessaires pour débuter des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire de base (massage cardiaque externe) dès lors qu'ils suspectent un arrêt cardiaque.

## Réanimation cardiopulmonaire de base

La réanimation cardiopulmonaire de base précoce devrait être connue du plus grand nombre et la généralisation de son apprentissage est l'affaire de tous. Des formations très courtes (environ 1 heure) permettent à toute personne constatant un arrêt cardiaque de savoir pratiquer le massage cardiaque.

Elle comporte une série de mesures visant à vérifier la liberté des voies aériennes, à assurer une ventilation minimale et, surtout, à engendrer une circulation grâce à la création d'un débit sanguin réduit *(low flow)*. Son objectif essentiel est de maintenir une perfusion et une oxygénation tissulaire suffisante pour protéger les principaux organes d'altérations irréversibles, en attendant la reprise d'une activité circulatoire spontanée efficace. Ces manœuvres doivent engendrer un débit sanguin systémique minimal, notamment cérébral et coronarien.

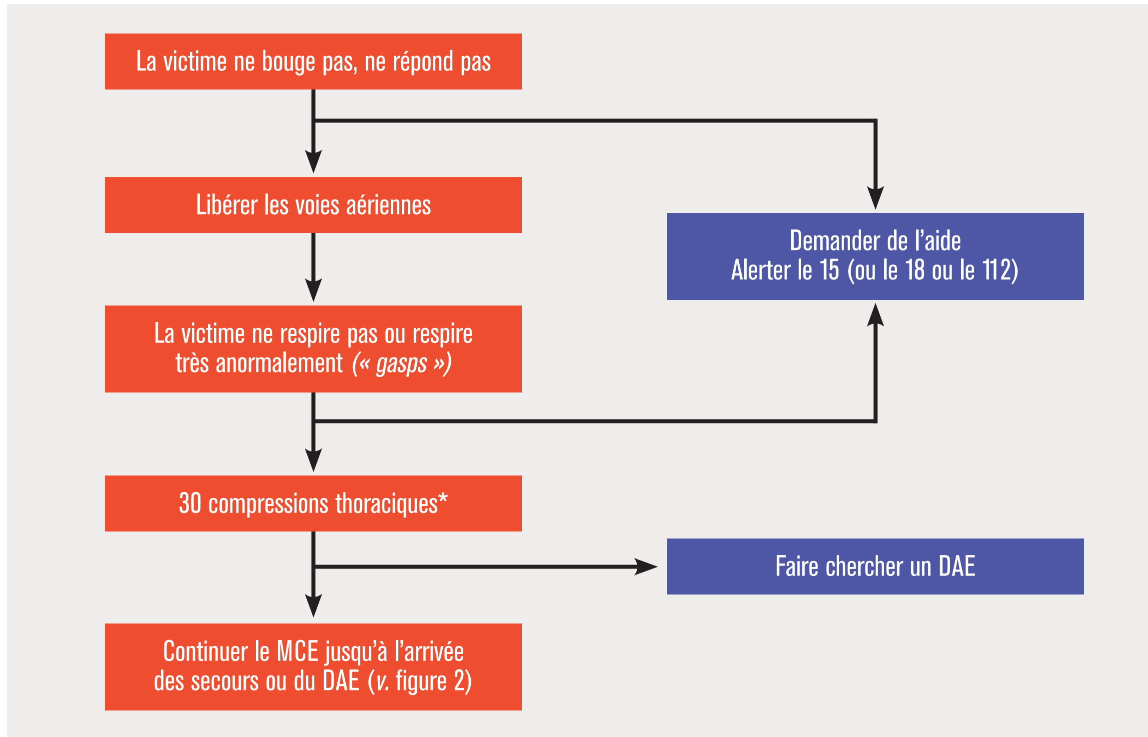



**Figure 1.** ALGORITHME DE LA RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE DE BASE
DAE : défibrillateur automatique externe ; MCE : massage cardiaque externe ; * Possibilité de réaliser une réanimation cardiopulmonaire alternant 30 compressions et 2 ventilations.

### Massage cardiaque externe

Le rétablissement d'un débit circulatoire constituant un élément incontournable de la réanimation cardio-pulmonaire, les compressions thoraciques sont prioritaires et doivent être réalisées même en l'absence d'autre geste de réanimation, notamment même en l'absence de ventilation. La réanimation cardiopulmonaire de l'adulte doit toujours commencer par le massage cardiaque externe manuel, auquel succède éventuellement une alternance de compressions et de manœuvres de ventilation. Les sauveteurs formés peuvent en effet réaliser la ventilation artificielle avec une alternance de 30 compressions pour 2 insufflations. Pour les sauveteurs non formés, le massage cardiaque seul (sans ventilation) est recommandé dans le cadre d'une réanimation assistée par téléphone.

En pratique, le but est d'obtenir une dépression thoracique d'environ 5 cm et une fréquence d'au moins 100 compressions par minute, tout en assurant la relaxation passive du thorax et en minimisant au maximum les interruptions de compression thoracique (en particulier lors des insufflations, des défibrillations et des relais entre sauveteurs).

La compression-décompression active fait appel à l'utilisation d'une ventouse appliquée sur le thorax. Elle permet après la compression de réaliser une décompression active du thorax. La phase de décompression active s'accompagne d'une amélioration du remplissage du cœur par augmentation du retour veineux, elle-même responsable d'une augmentation du débit cardiaque lors de la compression suivante, et d'une élévation de la pression artérielle en périphérie. Lorsqu'elle est couplée à l'emploi d'une valve d'impédance placée sur le circuit respiratoire, la compression-décompression augmente l'efficacité hémodynamique du massage cardiaque ainsi que la survie initiale, justifiant son utilisation par des équipes entraînées.[3]

Différents systèmes automatisés ont été récemment développés pour faciliter la poursuite du massage cardiaque externe sur des périodes de temps prolongées en automatisant sa réalisation, soit à l'aide d'une bande constrictive, soit à l'aide d'un piston pneumatique. Ces systèmes automatisés sont utilisables dans le contexte d'un arrêt cardiaque prolongé ou lors du transport vers l'hôpital d'une victime d'un arrêt cardiaque réfractaire, ou encore dans le cadre de programmes visant à préserver une perfusion viscérale optimale avant la réalisation de prélèvements d'organes à visée thérapeutique (situation du « donneur décédé après arrêt cardiaque non contrôlé »).

### Ventilation

Les manœuvres de ventilation débutent par l'ouverture des voies aériennes supérieures qui doit se faire par l'hyperextension de la tête et par surélévation du menton. À ce stade, seule la visualisation d'un corps étranger solide dans l'oropharynx impose la désobstruction des voies aériennes par la méthode des « doigts en crochet ».

La ventilation est moins prioritaire que le massage cardiaque, en particulier lors des toutes premières >>>

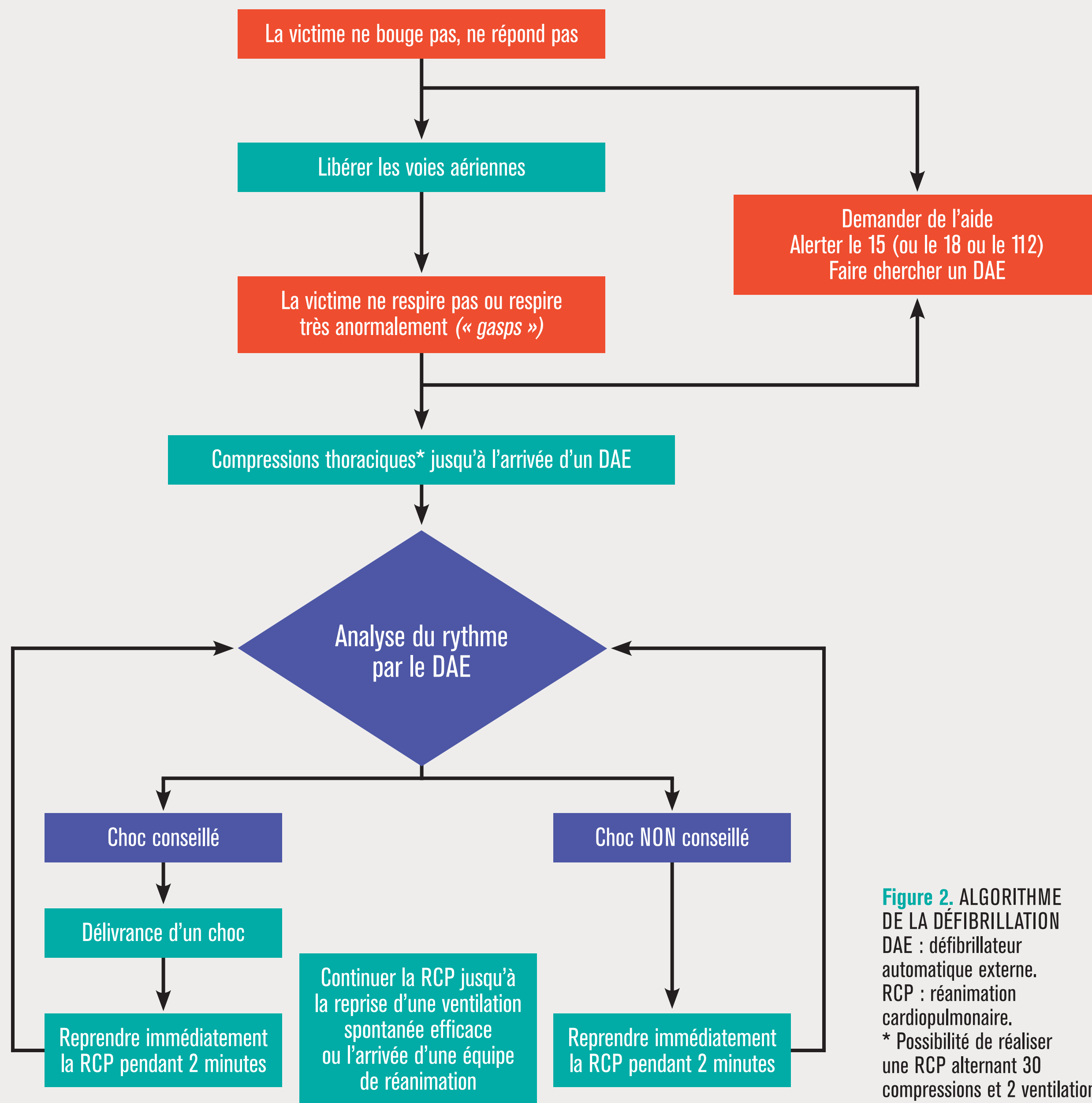



**Figure 2.** ALGORITHME DE LA DÉFIBRILLATION
DAE : défibrillateur automatique externe.
RCP : réanimation cardiopulmonaire.
* Possibilité de réaliser une RCP alternant 30 compressions et 2 ventilations.

minutes. En effet, les études cliniques ont montré que le guidage par téléphone de manœuvres de compressions thoraciques seules à des témoins non entraînés à la réanimation cardiopulmonaire aboutissait à un taux de survie comparable à un guidage plus complexe de manœuvres d'alternance compression-ventilation.[4] Ainsi, lorsque les sauveteurs ne veulent pas ou ne savent pas réaliser le bouche-à-bouche, il est recommandé qu'ils entreprennent le massage cardiaque externe seul.

La ventilation artificielle peut ensuite être réalisée par le bouche-à-bouche, le bouche-à-nez, ou le bouche-à-trachéotomie le cas échéant. Pour les professionnels qui en sont équipés, elle est d'emblée réalisée à l'aide d'un insufflateur manuel et d'un masque, au mieux reliés à une source d'oxygène.

Lorsque la ventilation est employée, les données expérimentales montrent que le ratio 30/2 est le meilleur compromis en matière d'efficacité circulatoire et d'oxygénation. L'alternance recommandée est donc de 30 compressions pour 2 insufflations.

### Défibrillation précoce

Le but est de permettre la transformation des rythmes dits « choquables » (fibrillation ventriculaire [FV] et tachycardie ventriculaire [TV] sans pouls) en un rythme mécaniquement efficace. C'est un maillon crucial car c'est celui qui possède la plus grande chance de restaurer l'activité circulatoire des victimes et d'améliorer très significativement leur survie. En effet, chez ces patients, les chances de récupération diminuent très rapidement au fil des minutes écoulées en l'attente de la défibrillation, et la survie est inversement proportionnelle à la durée de l'arythmie cardiaque. La défibrillation doit donc être réalisée le plus rapidement possible **(fig. 2)**. Bien entendu, la réanimation cardiopulmonaire doit être systématiquement débutée et poursuivie jusqu'à l'arrivée du défibrillateur. Les points suivants sont très importants :

– massage cardiaque et défibrillation : les interruptions de réanimation pour la détection du pouls, l'analyse du rythme ou la recharge du défibrillateur sont fréquentes et nuisibles. Les pauses avant et après chaque choc doivent être réduites au minimum, et il est recommandé de ne pas interrompre le massage cardiaque pendant que le défibrillateur manuel se charge. Idéalement, la délivrance du choc électrique doit être obtenue avec une interruption du massage de moins de 5 secondes ;

– nombre de chocs : il est désormais recommandé de réaliser un choc électrique externe (CEE) unique suivi immédiatement de 2 minutes de réanimation cardiopulmonaire, sans contrôle du pouls. L'utilisation d'une salve de 3 chocs doit cependant être envisagée lorsque la FV-TV se produit devant un témoin et que le patient est déjà connecté à un défibrillateur manuel ;

– vérification du résultat de la défibrillation : dans le même esprit visant à réduire la fréquence et la durée des interruptions du massage cardiaque, le rythme cardiaque et la présence d'un pouls ne doivent désormais être vérifiés qu'après ces 2 minutes de réanimation post-choc électrique ;

– défibrillation automatisée externe : la défibrillation peut désormais être réalisée par les témoins présents sur les lieux à l'aide de défibrillateurs automatisés externes (DAE) lorsqu'ils sont disponibles.[5] Ces appareils, désormais déployés dans de nombreux lieux publics, ont la capacité d'analyser la nature du rythme cardiaque de la victime, d'indiquer la nécessité éventuelle d'une défibrillation et de délivrer un ou plusieurs chocs électriques. Leur utilisation en extrahospitalier par des non-médecins est possible et sans risque, améliorant significativement la survie des patients atteints de fibrillation ventriculaire. L'emploi généralisé des DAE permet la réalisation d'une défibrillation précoce dans de nombreuses situations, avant même l'arrivée des secours médicalisés. Le bénéfice sur la survie des fibrillations ventriculaires extrahospitalières a été montré aux États-Unis où cette stratégie est employée depuis de nombreuses années.[6] Ces DAE peuvent aussi guider la réanimation cardiopulmonaire par des messages vocaux, notamment pour encourager la réalisation des compressions thoraciques. Un décret datant de 2007 autorise leur utilisation par n'importe quel citoyen formé ou non.

## Réanimation médicalisée

Elle constitue le dernier maillon de la « chaîne de survie », et inclut non seulement la prise en charge initiale de la victime par une équipe médicale préhospitalière mais également les soins administrés lors de la phase hospitalière précoce.

Elle comporte plusieurs volets qui doivent être réalisés par un personnel formé et régulièrement entraîné. L'agencement de ces différents volets entre eux et leur séquence d'utilisation sont résumés dans un algorithme global **(fig. 3)**.

### Ventilation

Réalisée par un personnel entraîné avec une interruption minimale du massage cardiaque externe, l'intubation endotrachéale reste la technique recommandée pour contrôler les voies aériennes au cours de la réanimation cardiopulmonaire. Elle permet d'améliorer les échanges gazeux et d'assurer une protection des voies aériennes. Une fois l'intubation réalisée et vérifiée, elle permet une ventilation sans interruption du massage cardiaque grâce à l'usage d'un respirateur automatique dont l'emploi est recommandé pour la poursuite de la ventilation mécanique pendant la réanimation. La position de la sonde d'intubation doit être vérifiée systématiquement, en combinant si possible plusieurs techniques. La mesure du $CO_2$ expiré, couplée à l'auscultation, est la méthode la plus simple dans ce contexte. De plus, pendant le transport, ce monitorage permet de vérifier la stabilité endotrachéale de la sonde et de détecter un éventuel déplacement.

### Abord vasculaire

La mise en place d'un abord vasculaire est indispensable pour la poursuite de la réanimation, notamment pour l'administration des médicaments injectables (catécholamines et anti-arythmiques, en particulier). La voie privilégiée reste la voie veineuse périphérique située dans le territoire cave supérieur, sauf si une voie veineuse centrale est déjà en place. Si l'abord veineux périphérique est retardé ou ne peut être obtenu, l'abord intra-osseux doit être envisagé et nécessite chez l'adulte un dispositif approprié.[7] La voie intratrachéale est abandonnée.

### Médicaments

Les traitements médicamenteux utiles au cours de la réanimation sont peu nombreux, et les deux catégories majeures sont les vasopresseurs et les anti-arythmiques :

– l'emploi des vasopresseurs dans le traitement de l'arrêt cardiaque repose sur leur capacité à augmenter la >>>

pression de perfusion cérébrale et coronarienne au cours de la réanimation. L'adrénaline est utilisée en première intention, quelle que soit la cause de l'arrêt cardiaque. La dose recommandée est de 1 mg tous les 2 cycles de réanimation, soit environ toutes les 3 à 5 minutes. Dans certains pays, la vasopressine est parfois utilisée, seule ou en association avec l'adrénaline, notamment en cas d'asystolie ;
– l'amiodarone est actuellement le médicament recommandé en cas de fibrillation ou de tachycardie ventriculaire sans pouls résistant à la cardioversion électrique. Elle est utilisée immédiatement avant le 3e choc électrique externe à la dose de 300 mg, suivie d'une réinjection de 150 mg en cas de fibrillation résistante. Elle est associée à une augmentation du risque d'hypotension artérielle et de bradycardie. La lidocaïne n'est plus l'anti-arythmique de référence dans l'arrêt cardiaque et ne doit être utilisée que si l'amiodarone n'est pas disponible.

## Aspects éthiques

### Quand stopper la réanimation cardiopulmonaire ?

La décision d'arrêter la réanimation est un problème difficile, qui doit prendre en considération les circonstances de survenue, l'organisation des premiers gestes de secours et le contexte lié au patient et à son environnement. Lorsque cela est possible, il convient d'y intégrer une éventuelle volonté exprimée par le patient. Il est usuel de stopper la réanimation en cas d'asystolie persistante malgré 30 minutes de réanimation bien conduite, sauf en cas de neuroprotection (hypothermie, intoxication) ou de persistance d'une cause favorisante et curable.

### Gestion des proches pendant la réanimation cardiopulmonaire

Dans certains pays, il est fréquent que la famille demande ou soit invitée à assister à la réanimation. En France, cette pratique n'est pas courante, même si des données récentes montrent que cette stratégie est associée à une réduction du risque de stress post-traumatique.[8] Que la famille assiste ou non à la réanimation, une information concise et claire, portant sur la réanimation entreprise et les décisions prises, doit lui être donnée. En cas d'échec de la réanimation, une assistance éventuelle médicale, psychologique et administrative auprès de la famille fait partie de la prise en charge globale de l'arrêt cardiaque et ne doit pas être négligée.

## Place de l'assistance circulatoire externe

Devant un arrêt cardiaque réfractaire, l'assistance mécanique circulatoire (circulation extracorporelle veino-artérielle) est parfois employée dans certains centres ultraspécialisés et dans des contextes très particuliers. Sa diffusion reste bien entendu limitée à l'usage intra-hospitalier et à des centres entraînés. Les meilleurs résultats ont été à ce jour obtenus sur des arrêts cardiaques d'origine toxique ou primitivement cardiaque, survenant essentiellement en intrahospitalier.[9] Dans ces populations très sélectionnées, des survies sans séquelle neurologique importante ont été rapportées dans 20 à 30 % des cas. En revanche, les données préliminaires de l'assistance circulatoire pour les arrêts cardiaques préhospitaliers en France sont encore décevantes avec très peu de cas rapportés de survie.[10] Ces mauvais résultats sont certainement en rapport avec les délais de mise en place de l'assistance circulatoire pour un arrêt cardiaque préhospitalier, actuellement beaucoup plus longs que ceux rapportés par les études retrouvant une amélioration de survie des arrêts cardiaques intrahospitaliers.

## Réanimation post-arrêt cardiaque

Les heures qui suivent la reprise d'une activité circulatoire spontanée sont fréquemment marquées par la survenue d'un syndrome post-arrêt cardiaque qui peut, à lui seul, entraîner le décès. Ce syndrome est caractérisé par un ensemble de manifestations viscérales, notamment neurologiques, cardio-circulatoires, respiratoires et rénales, qui peuvent conduire à des défaillances d'organes multiples.[11] Expérimentalement, la physiopathologie de ce syndrome post-arrêt cardiaque apparaît complexe, faisant intervenir l'anoxo-ischémie initiale, contemporaine de la phase de *« no flow »*, ainsi que les lésions induites lors des manœuvres de réanimation, contemporaines du *« low flow »*.

### Protection tissulaire

Malgré de nombreuses tentatives, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité à réduire les conséquences tissulaires (en particulier cérébrales) de l'anoxo-ischémie induite par l'arrêt cardiaque. En revanche, des études cliniques ont montré que la mise en œuvre rapide d'une hypothermie modérée par refroidissement externe améliorait le pronostic vital et neurologique des victimes de fibrillation ou tachycardie ventriculaire extrahospitalière, toujours comateuses lors de leur admission à l'hôpital. Cette technique fait désormais l'objet de recommandations d'emploi systématique dans cette situation.[12] Pour toutes les autres situations (pour lesquelles le niveau de preuve est plus bas), l'hypothermie thérapeutique peut également être proposée mais elle doit être discutée au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel.[12] Lorsqu'une hypothermie thérapeutique est employée, il n'existe pas de preuve de la supériorité d'une méthode sur une autre pour sa mise en œuvre. Le niveau de température qui doit être ciblé est actuellement très débattu, une large étude récente ayant montré qu'on pouvait indifféremment cibler 33 °C ou 36 °C.[13]

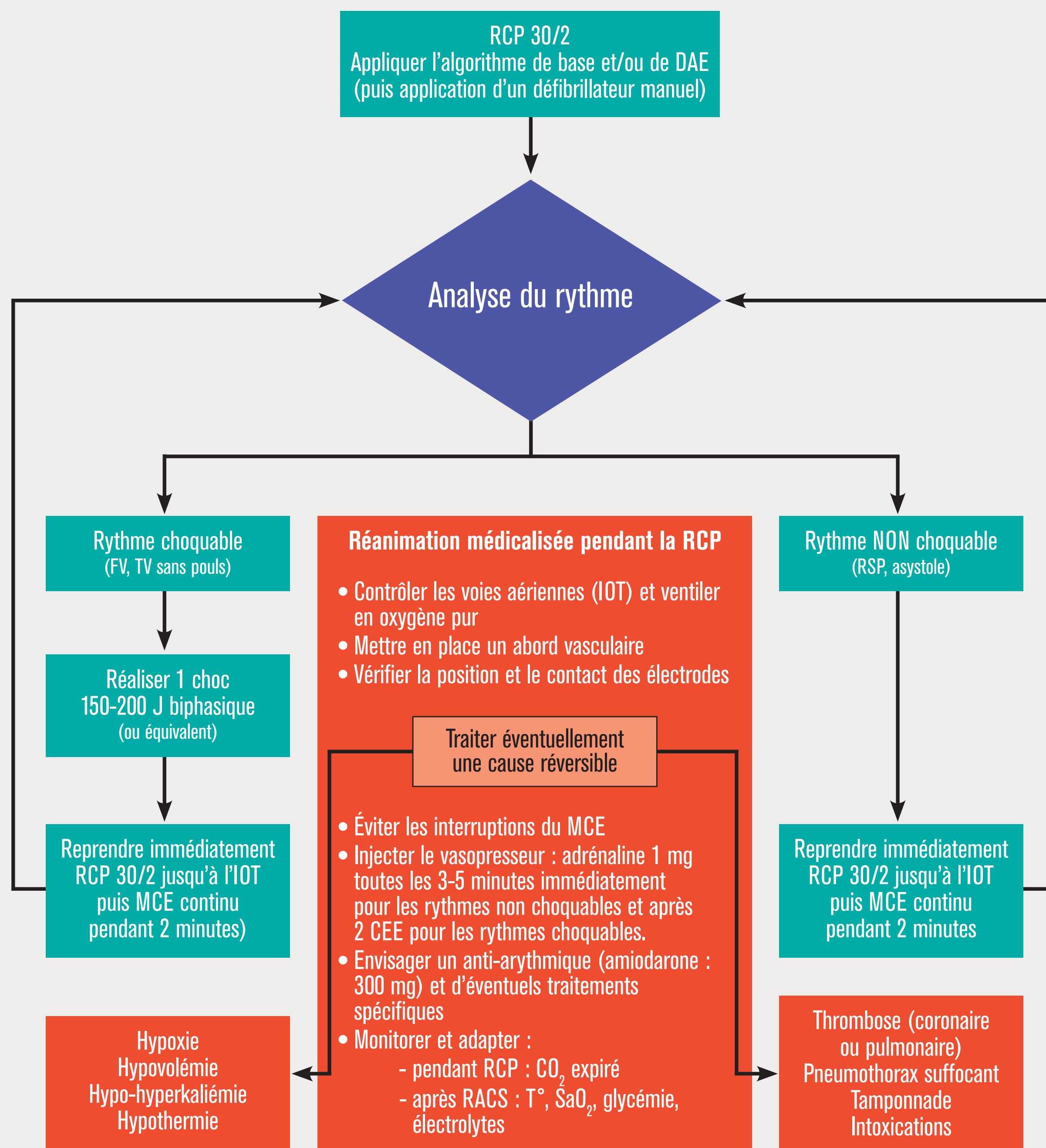



**Figure 3.** ALGORITHME UNIVERSEL
CEE : choc électrique externe ; DAE : défibrillateur automatisé externe ; FV : fibrillation ventriculaire ; IOT : intubation oro-trachéale ; MCE : massage cardiaque externe ; RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée ; RCP : réanimation cardiopulmonaire ; RSP : rythme sans pouls ; TV : tachycardie ventriculaire.

**Détection et traitement immédiat de la cause**

Il apparaît intuitivement évident qu'une détection rapide et un traitement approprié de la cause de l'arrêt cardiaque est de nature à améliorer le pronostic des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. Le syndrome coronaire aigu étant la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier, l'indication de coronarographie doit être >>>

évoquée en fonction du contexte clinique, dès la prise en charge préhospitalière. En effet, une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57 % des autopsies réalisées après un arrêt cardiaque extrahospitalier. Les études angiographiques avec réalisation systématique d'une coronarographie dès l'arrivée chez tous les survivants d'un arrêt cardiaque extrahospitalier trouvent habituellement une occlusion coronaire récente dans environ 50 % des cas.[14] Par ailleurs, il existe une association indépendante entre le succès d'une dilatation d'une artère coronaire responsable d'un infarctus récent et la survie. Enfin, la valeur prédictive de l'électrocardiogramme et des données cliniques (douleur thoracique, facteurs de risque) pour prédire l'occlusion coronaire est médiocre.[15] En fonction du contexte, la décision d'exploration coronarographique est donc prise au mieux dès la phase préhospitalière, de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de réaliser ce geste s'il s'avère nécessaire. Des données récentes suggèrent qu'une telle attitude permet d'obtenir des résultats particulièrement encourageants à long terme.[16]

## CONCLUSION

Le pronostic de l'arrêt cardiaque dépend de la rapidité avec laquelle la circulation spontanée est rétablie. L'enseignement au grand public de la réanimation cardiopulmonaire de base est indispensable pour améliorer le pronostic des arrêts cardiaques. C'est un élément crucial de la « chaîne de survie » au même titre que la défibrillation précoce. L'introduction de nouvelles techniques de réanimation spécialisée nécessite avant tout des preuves scientifiques de leur efficacité en termes de survie et de réduction des séquelles neurologiques. Enfin, il est désormais admis que la mise en place d'un protocole structuré de réanimation post-arrêt cardiaque peut améliorer la survie des victimes après reprise d'une activité circulatoire spontanée.

**RÉSUMÉ MESURES DE RESSUSCITATION LORS D'UN ARRÊT CARDIAQUE**

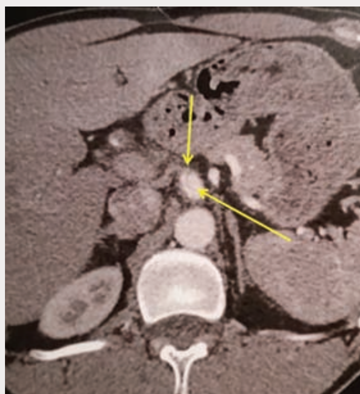
L'amélioration de la survie des victimes de mort subite repose essentiellement sur l'activation immédiate de la « chaîne de survie » et sur la mise en œuvre rapide des mesures de réanimation cardiopulmonaire de base. Parmi ces mesures, la pratique du massage cardiaque externe par les témoins et le recours rapide à la défibrillation automatisée externe constituent les pierres angulaires de la prise en charge initiale. Ces mesures sont simples et la généralisation de leur apprentissage au sein de la population devrait désormais constituer une priorité de santé publique. Succédant à cette prise en charge initiale et constituant le dernier maillon de la « chaîne de survie », la réanimation cardiopulmonaire spécialisée nécessite l'expertise d'une équipe médicale préhospitalière, et la poursuite de soins appropriés lors de la phase hospitalière précoce. L'agencement de ces différents volets entre eux et leur séquence d'utilisation font l'objet de recommandations précises, résumées sous la forme d'algorithmes facilitant leur application.

**SUMMARY RESUSCITATION MEASURES IN CASE OF CARDIAC ARREST**

Improving the survival rate of sudden cardiac death victims mainly relies on the prompt activation of the « chain of survival », resulting in efficient performance of basic life support maneuvers by bystanders. Among these maneuvers, cardiac compressions and use of automated external defibrillation are the most important components. Since basic life support is easy to learn, spreading its practice throughout the general population should be a priority for public health policy. Following initial resuscitation, the last step of the "chain of survival" is ensured by expert pre-hospital and ICU teams, which are able to provide appropriate care. Organization and sequence of these different steps are the object of regularly updated guidelines, summarized in the form of algorithms that facilitate their application.

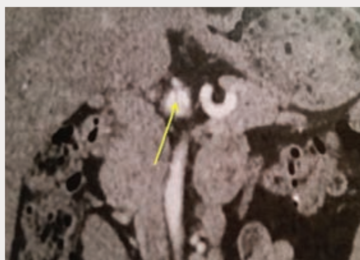
**RÉFÉRENCES**

1. Neumar RW, Barnhart JM, Berg RA, et al. Implementation strategies for improving survival after out-of-hospital cardiac arrest in the United States: consensus recommendations from the 2009 American Heart Association Cardiac Arrest Survival Summit. Circulation 2011;123:2898-910.
2. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2013;310:1377-84.
3. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, et al. A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. French Active Compression-Decompression Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. N Engl J Med 1999;341:569-75.
4. Dumas F, Rea TD, Fahrenbruch C, et al. Chest compression alone cardiopulmonary resuscitation is associated with better long-term survival compared with standard cardiopulmonary resuscitation. Circulation 2013;127:435-41.
5. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004;351:637-46.
6. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. J Am Coll Cardiol 2010;55:1713-20.
7. Lamhaut L, Dagron C, Apriotesei R, et al. Comparison of intravenous and intraosseous access by pre-hospital medical emergency personnel with and without CBRN protective equipment. Resuscitation 2010;81:65-8.
8. Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2013;368:1008-18.
9. Megarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med 2007;33:758-64.
10. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care 2011;15:R29.
11. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. Circulation 2008;118:2452-83.
12. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010;81:1305-52.
13. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013;369:2197-206.
14. Geri G, Dumas F, Cariou A. Should we perform a coronary angiography in all cardiac arrest survivors? Curr Opin Crit Care 2014;20:273-9.
15. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? Crit Care Med 2012;40:1777-84.
16. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. J Am Coll Cardiol 2012;60:21-7.







# Dissection spontanée du tronc cœliaque

**MAXIME AGOUSTY*, **, JEAN-FRANÇOIS LOUIS****
* Patrouilleur austral « Albatros », ** Service médical, Base navale Ports les Galets, 97434 Le Port, La Réunion, France.
maxagousty@gmail.com

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

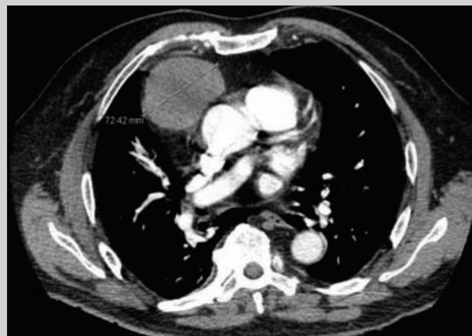
**Ce marin de 47 ans,** sans antécédent particulier, sportif, consultait en urgence pour des douleurs spontanées épigastriques violentes et permanentes, survenues en milieu de nuit, ne cédant pas sous traitement antalgique simple. Il n'avait ni fièvre, ni pyrosis, ni nausées ni vomissements. A l'examen on ne notait qu'une sensibilité à la palpation épigastrique.
Les premiers examens complémentaires ne montraient pas de syndrome infectieux ni inflammatoire et il n'y avait pas d'argument pour une origine cardiaque ou pancréatique.
La fibroscopie œsogastroduodénale ne révélait qu'une discrète bulboduodénite pétéchiale n'expliquant pas la douleur ressentie.
La tomodensitométrie (TDM) abdominale permettait enfin le diagnostic de dissection spontanée du tronc cœliaque, étendue à l'artère hépatique moyenne, sans complication des vascularisations hépatique et portale. Le patient a été traité par antiagrégants plaquettaires et anticoagulants.

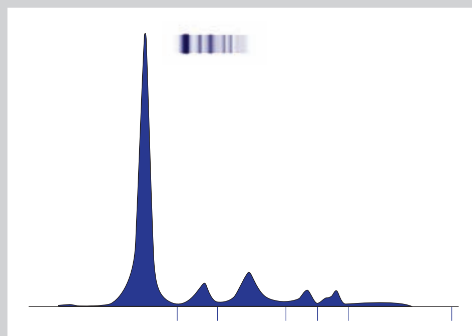
**La dissection spontanée du tronc cœliaque** est une pathologie rare, moins de 100 cas décrit depuis 1947. Ce diagnostic est aujourd'hui plus fréquent, du fait des indications très larges de la TDM, dans l'exploration des syndromes abdominaux aigus.
La dissection spontanée du tronc cœliaque semble survenir pour 80 % des cas, chez des hommes de 40 à 70 ans. Son pronostic repose sur la présence ou non de complications ischémiques ou de rupture artérielle. Quelques causes ont été trouvées, comme l'artériosclérose, les traumatismes abdominaux, l'hypertension artérielle, la dysplasie fibromusculaire ou encore les maladies de Marfan ou d'Ehlers-Danlos. Il n'y a pas de réel consensus thérapeutique. En l'absence de complication et de risque vital, le traitement est médical et conservateur, à l'image de la prise en charge des dissections des artères carotides. Un antiagrégant complète souvent le traitement. Un suivi strict clinique et radiologique doit être prévu.
En cas d'échec du traitement médical ou en présence de complications, un traitement chirurgical est proposé. Le traitement endovasculaire doit être envisagé devant des lésions peu étendues si l'anatomie est compatible avec la pose d'une endoprothèse.

## RÉFÉRENCES

1. Zhang WW, Killeen JD, Chiriano J, et al. Traitement des dissections spontanées : symptomatiques isolées des artères digestives, l'intervention en urgence est elle nécessaire ? Ann Chir Vasc 2009;23:97-101.
2. Woolard JD, Ammar AD. Spontaneous dissection of the celiac artery. J Vasc Surg 2007;45:1256-8.
3. Amabile P, Ouaïssi M, Cohen S, Piquet P. Dissection spontanée et isolée des artères digestives : place du traitement conservateur. Ann Chir Vasc 2009;23:800-6.
4. Zainoun B, Geffroy Y, Weber-Donat G, et al. Une cause rare de douleur épigastrique : la dissection spontanée isolée du tronc cœliaque, à propos d'un cas. J Mal Vasc 2009;34:275-8.

# Syndrome de Good



**ERWAN OEHLER, GILLES SOUBIRAN**
Service de médecine interne, centre hospitalier de Polynésie française, 98713 Papeete, Polynésie française.
erwan.oehler@cht.pf

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

**Cet homme de 65 ans** aux antécédents cardiovasculaires et de thymome était hospitalisé pour une bronchopneumopathie et transféré en réanimation pour des séances de ventilation non invasive en raison d'une somnolence avec acidose respiratoire. Plusieurs épisodes de bradycardie extrême étaient observés, notamment lors des efforts de déglutition, et étaient même responsables d'un arrêt cardiorespiratoire immédiatement récupéré. Le bilan biologique montrait une hypogammaglobulinémie à 2 g/L (N > 8 g/L) portant sur l'ensemble des sous-classes de gammaglobulines (fig. 1). La tomodensitométrie thoracique montrait la stabilité du thymome par rapport à l'imagerie réalisée 5 ans auparavant (7 x 6,5 cm) [fig. 2]. Le diagnostic de syndrome de Good, envisagé devant l'association d'un thymome et d'une hypogammaglobulinémie, était confirmé par l'immunophénotypage lymphocytaire ui montrait l'absence totale de la lignée lymphoïde B et une inversion du rapport lymphocytaire T CD4+/CD8+. La prise en charge a consisté en une thymectomie qui révélait un thymome de type AB avec invasion minime (stade IIa de la classification de Masaoka modifiée) et des injections mensuelles de gammaglobulines polyvalentes intraveineuses permettant de conserver une gammaglobulinémie supérieure à 6 g/L et de réduire le risque de nouvelles infections. La recherche de syndrome parathymique s'avérait par ailleurs négative.

**Ce déficit immunitaire primitif** de révélation tardive touche essentiellement l'adulte dans sa 4e ou 5e décennie avec un sex-ratio équilibré.[1] Des syndromes parathymiques paranéoplasiques ou auto-immuns peuvent être vus ainsi que des infections récurrentes notamment bronchopulmonaires liées à l'immunodépression ou des manifestations liées à une compression liée au thymome. La prise en charge consiste en une thymectomie (thymome bénin de type AB le plus souvent) et des injections intraveineuses mensuelles d'immunoglobulines polyvalentes permettant de réduire le risque infectieux.[2] Le pronostic du syndrome de Good est moins bon que celui des autres déficits immunitaires primitifs, les infections étant la cause du décès dans 60 % des cas.

**RÉFÉRENCES**

1. Kelleher P Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003;56:12-6.
2. Kelesidis T Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. Clin Immunol 2010;135:347-63.

**RÉPONSES** PAGE 931 : E. EXTRAVASATION DE PRODUIT DE CONTRASTE, SOLUPTUR. PAGE 932 : B. NÉCROSE LIPOÏDIQUE

# UN SYNDROME DOULOUREUX LOMBAIRE AIGU AVEC HÉMATURIE

**MICHAEL FRANK**
Centre de référence des maladies vasculaires rares, Hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.
michael.frank@egp.aphp.fr

M. Frank déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

**Observation.** Un jeune homme de 34 ans se présente aux urgences avec une douleur aiguë en coup de poignard de la fosse iliaque et du flanc gauches, irradiant dans l'ensemble de l'abdomen. Un premier épisode douloureux identique controlatéral est survenu 10 jours plus tôt. L'examen clinique élimine une urgence chirurgicale abdominale. Le patient est apyrétique, mais la pression artérielle est augmentée à 170/95 mmHg en l'absence d'hypertension artérielle connue.

Les premiers examens montrent une fonction rénale globale conservée, l'absence de syndrome inflammatoire (CRP à 7 mg/L), infectieux (GB à 10 000/$mm^3$) ou d'anémie (hémoglobinémie à 15 g/dL). La bandelette urinaire montre la présence de sang dans les urines, confirmée à l'examen cytobactériologique des urines comme étant une hématurie microscopique aseptique. Une tomodensitométrie (TDM) abdominale injectée met en évidence un épanchement péritonéal de faible abondance et plusieurs hypodensités corticales triangulaires rénales gauches (fig. 1). Le diagnostic de pyélonéphrite est initialement évoqué, mais la relecture de la TDM conclut au diagnostic d'infarctus rénaux multiples gauches sur dissection. Un traitement antihypertenseur est débuté, et le patient est mis sous anticoagulants. Une artériographie des artères rénales réalisée le lendemain de l'admission confirme non seulement la dissection d'une branche de division artérielle rénale gauche (fig. 2A) mais montre également une subocclusion de l'artère rénale tronculaire droite (fig. 2B). Une artériographie de contrôle après 48 heures d'anticoagulation exclut l'hypothèse initiale d'un thrombus endoluminal de l'artère rénale droite, et confirme le diagnostic d'hématome disséquant préocclusif. Une angioplastie >>>



**Figure 1.** HYPODENSITÉS CORTICALES TRIANGULAIRES (flèches) du pôle moyen du rein gauche, associées à une infiltration de la graisse périrénale et à une prise de contraste pyélique. Ces images correspondent à des infarctus rénaux, mais peuvent être confondues, en l'absence d'acquisition au temps artériel, avec un aspect de pyélonéphrite.

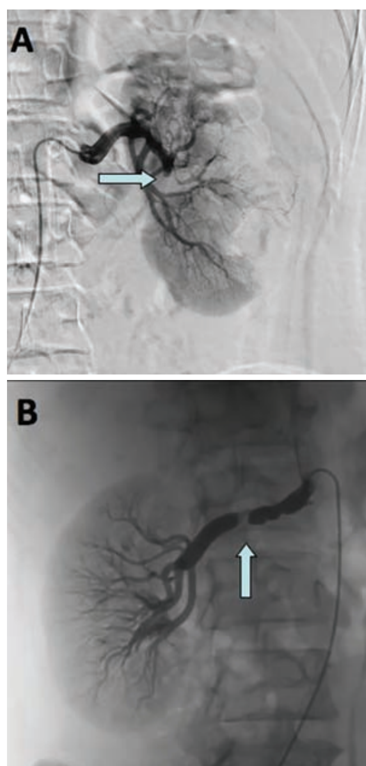



**Figure 2.** Aspect d'occlusion de la branche prépyélique de l'artère rénale gauche (2A) sur hématome disséquant. À droite, aspect de sténose préocclusive sur l'artère rénale tronculaire (2B), également secondaire à un hématome disséquant.

de l'artère rénale droite est réalisée dans le même temps opératoire sans complication.
Les suites du séjour sont marquées par l'apparition dès le lendemain de l'admission de céphalées, puis de cervicalgies postérieures, faisant diagnostiquer 4 jours plus tard des hématomes disséquants sur les artères vertébrales gauche (V3) et droite (V2).
L'anamnèse a permis de retrouver chez ce patient une fragilité cutanée inhabituelle se manifestant par des hématomes spontanés diffus et d'évolution ancienne, ainsi qu'un pied bot opéré à plusieurs reprises dans l'enfance. À l'inspection, la peau est fine, laissant transparaître des lacis veineux sous-cutanés, notamment à la face antérieure du thorax et à la base du cou. Les doigts sont fins, d'aspect prématurément vieilli (acrogérie). Le visage semble discrètement émacié, avec des traits fins, une arête du nez fine et des lèvres pincées. Au plan familial, le patient rapporte le décès brutal inexpliqué de son père à l'âge de 46 ans. Un test génétique à la recherche d'une mutation dans le gène du collagène de type III revient positif, confirmant une suspicion clinique forte de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

## DISCUSSION

Les dissections spontanées des artères rénales sont rares et touchent avec une forte prédominance les hommes entre 40 et 50 ans. Le mode de révélation le plus fréquent est un syndrome douloureux lombaire ou abdominal, associé à une hématurie et dans les cas plus typiques à une poussée hypertensive chez un patient sans hypertension artérielle connue.[1] Le caractère néanmoins non spécifique du syndrome douloureux et la rareté des dissections spontanées des artères rénales sont propices au retard de diagnostic.

### Causes des dissections spontanées des artères rénales

L'histoire naturelle de la dissection spontanée des artères rénales reste peu connue, et dans une grande majorité de ces accidents artériels aucune cause n'est trouvée. Rarement, un facteur déclenchant peut être identifié, comme la pratique d'une activité physique intensive.[2]
Les dissections prédominent sur les branches primaires de division des artères rénales, mais peuvent également toucher les artères rénales tronculaires. Moins d'un tiers (27 %) de ces dissections provoquent un infarctus rénal.[3]
Certaines affections peuvent être à l'origine ou prédisposer à la survenue de dissections spontanées des artères rénales : l'athérome (dissection sur plaque), la dysplasie fibromusculaire, certaines maladies du tissu élastique (maladie de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire et apparentés) et l'hypertension artérielle maligne. Parmi les maladies artérielles non athéromateuses, la pathologie vasculaire la plus fréquemment associée à la dissection spontanée des artères rénales est la dysplasie fibromusculaire. Cette artériopathie non athéromateuse et non inflammatoire survient néanmoins dans un contexte clinique typiquement différent (femme jeune). Les maladies du tissu élastique sont rarement révélées par une dissection rénale, mais doivent être systématiquement évoquées, *a fortiori* en cas d'accidents artériels spontanés multiples comme dans cette observation, et en présence d'éléments cliniques pouvant suggérer une fragilité d'organe constitutive.

**CRITÈRES DIAGNOSTIQUES CLINIQUES DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS VASCULAIRE**

| Critères majeurs | Critères mineurs |
|---|---|
| Peau fine, translucide | Acrogérie |
| Fragilité ou rupture : | Hyperlaxité des petites articulations |
| – artérielle | Rupture musculaire ou tendineuse |
| – digestive | Pied bot (varus équin) |
| – utérine | Varices à développement précoce |
| Fragilité cutanée (hématomes extensifs) | Fistule carotido-caverneuse spontanée |
| Morphotype facial caractéristique | Pneumo- ou hémopneumothorax |
| | Récession gingivale |
| | Mort subite inexpliquée chez un parent proche |

**Tableau.** Deux critères diagnostiques majeurs sont nécessaires pour poser l'indication du test génétique, qui est impératif pour poser le diagnostic. Les critères mineurs servent d'éléments d'orientation et renforcent la suspicion diagnostique clinique. Dans cette observation, 4 critères diagnostiques majeurs et 3 critères diagnostiques mineurs sont présents. D'après la réf. 7.

## Prise en charge

Le traitement de la dissection spontanée des artères rénales est peu codifié. Historiquement, une approche invasive (réparations chirurgicales complexes ou néphrectomie), puis endovasculaire (angioplasties) a été rapportée.[4] Toutefois, le bénéfice de ces approches thérapeutiques semble se limiter au contrôle tensionnel et au rétablissement d'une perfusion rénale optimale, discutable sur des territoires rénaux infarcis souvent pris en charge tardivement. Le traitement est en donc en première intention médical, axé sur un contrôle tensionnel optimal et une anticoagulation/antiagrégation, fonction du risque d'ischémie rénale. En effet, le retard diagnostique exclut souvent le sauvetage du parenchyme rénal infarci, le contrôle tensionnel est généralement facile et la fonction rénale globale est rarement sévèrement altérée en cas d'infarctus. En tout état de cause, la stratégie thérapeutique est évaluée au cas par cas et est fonction du délai diagnostique, de l'évolution sous traitement, du caractère bilatéral ou non de la dissection et du contexte global de leur survenue. Dans le cas particulier d'une hypertension artérielle rénovasculaire résistante malgré un traitement antihypertenseur bien conduit, le bénéfice d'une revascularisation paraît plus évident.

En dehors de causes secondaires dont l'évolution est spécifique, l'évolution des dissections spontanées des artères rénales ne semble pas péjorative. L'altération de la fonction rénale globale, si elle survient, est fonction de l'étendue de l'ischémie rénale, et semble stable dans le temps, en l'absence de nouvel accident ou de néphropathie associée. Dans le cas d'une pathologie artérielle associée, le pronostic devient celui de l'affection sous-jacente.

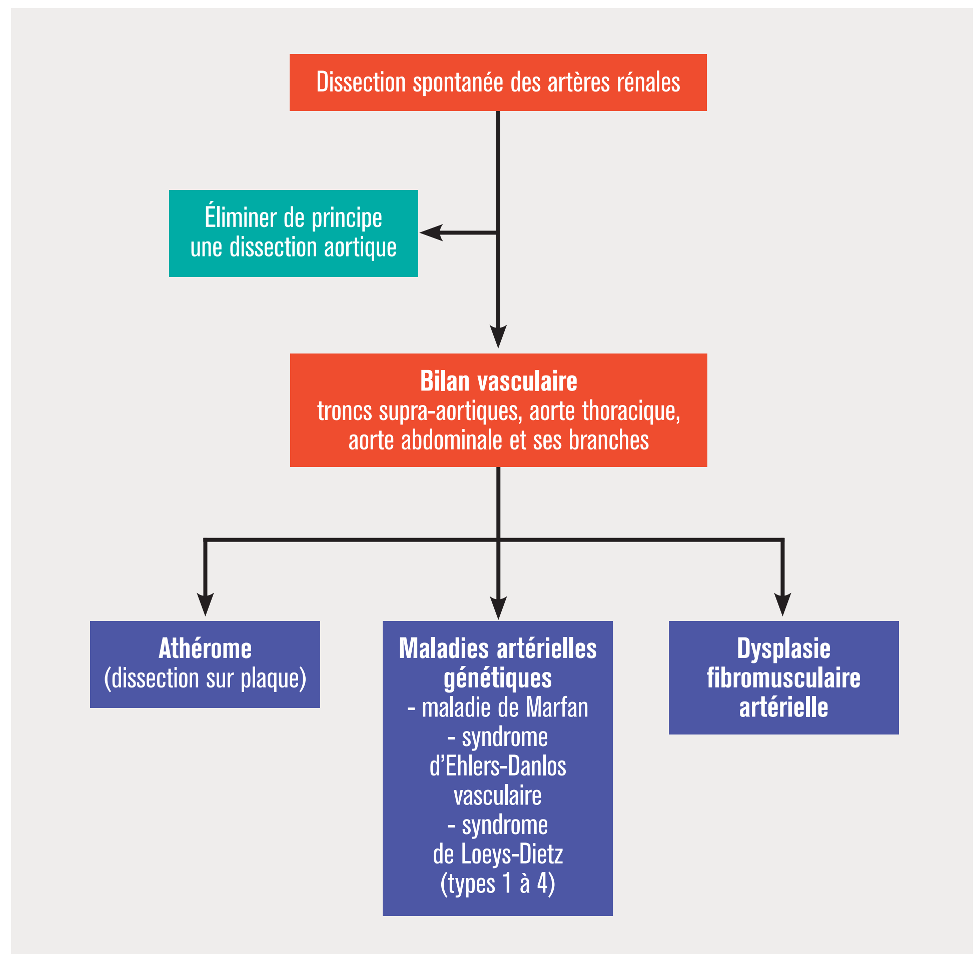



**Figure 3.** CAUSES RARES DE DISSECTION SPONTANÉE DES ARTÈRES RÉNALES. Elles sont évoquées devant un âge ou un contexte de survenue inhabituel, en présence de lésions artérielles satellites pouvant suggérer un état de fragilité artérielle. La dissection spontanée des artères rénales peut faire découvrir une dysplasie fibromusculaire asymptomatique.

## LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS VASCULAIRE

Cette affection héréditaire rare, transmise selon un mode autosomique dominant, est responsable d'une fragilité d'organe exceptionnelle chez l'adulte jeune.[5] Sa prévalence est estimée à 1/200 000 et il représente moins de 5 % des syndromes d'Ehlers-Danlos, dont les plus fréquents sont les types hypermobile et classique. Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire se manifeste principalement par une atteinte artérielle (dissections, ruptures spontanées) et digestive (perforations spontanées du côlon). Chez la femme, il peut être à l'origine d'accidents obstétricaux graves par rupture utérine et/ou artérielle dans le péripartum. La maladie est secondaire à une mutation dans le gène *COL3A1*, qui aboutit à un déficit qualitatif et quantitatif en collagène de type III dans les parois des organes creux, les rendant exceptionnellement fragiles.

L'enfance est typiquement exempte d'événement vasculaire ou digestif, marquée principalement par une fragilité cutanée (hématomes spontanés). La fin de l'adolescence marque l'entrée dans la phase clinique de la maladie avec la répétition d'accidents artériels et/ou digestifs spontanés et imprévisibles tout au long de la vie adulte.[6] Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire touche principalement les artères de moyen calibre mais peut également >>>

toucher l'aorte et les artères périphériques. Les lésions artérielles typiques de la maladie sont des dissections, des anévrismes disséquants et des anévrismes. Les ruptures artérielles spontanées sont rares, mais mettent directement en jeu le pronostic vital du patient.

Le diagnostic clinique du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est difficile compte tenu de la rareté du syndrome et du caractère discret, inconstant, voire même parfois absent des signes morphologiques. Des critères diagnostiques aident à poser l'indication du test génétique (*v. tableau*).[7] La problématique diffère sensiblement selon qu'il s'agit d'apparentés diagnostiqués pendant l'adolescence dans le cadre d'un dépistage familial, ou de patients sans antécédent familial, chez lesquels le diagnostic n'est généralement évoqué qu'après une ou plusieurs complications artérielles, digestives ou obstétricales. Dans cette situation, le diagnostic est relativement tardif, à un âge médian de 33 ans (24-43).[6] La dissection artérielle rénale est fréquente dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire. Elle peut être uni- ou bilatérale, et est souvent associée chez un patient non diagnostiqué, à la présence de lésions artérielles satellites. Le traitement médical est le traitement de choix chez ces patients particulièrement fragiles.[8] Le traitement endovasculaire est néanmoins possible, mais doit être limité, lorsque le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est connu, aux ruptures artérielles.[9]


**RÉFÉRENCES**

1. Raynaud A, Pellerin O, Sapoval M. Ischémie rénale : l'hématome disséquant des artères rénales - une urgence non exceptionnelle souvent méconnue. Urgences cardio-vasculaires: place de la radiologie interventionnelle. Paris: Springer, 2009:183-93.
2. Alamir A, Middendorf DF, Baker P, Nahman NS Jr, Fontaine AB, Hebert LA. Renal artery dissection causing renal infarction in otherwise healthy men. Am J Kidney Dis 1997;30:851-5.
3. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, Le Coz S, Chedid A, Plouin PF. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. J Hypertens 2006;24:1649-54.
4. Pellerin O, Garcon P, Beyssen B, et al. Spontaneous renal artery dissection: long-term outcomes after endovascular stent placement. J Vasc Interv Radiol 2009;20:1024-30.
5. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. New Engl J Med 2000;342:673-80.
6. Frank M, Albuisson J, Ranque B, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Eur J Hum Genet 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.32. [Epub ahead of print]
7. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998;77:31-7.
8. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet 2010;376:1476-84.
9. Okada T, Frank M, Pellerin O, et al. Embolization of life-threatening arterial rupture in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37:77-84.


# ERRATUM

Dans l'item *« Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers »* mis en ligne en 2015 sur le site « etudiants.larevuedupraticien.fr » (Méric JB, Calcagno F, Gary E, Alexandre I. Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers. Rev Prat 2015 :1-7) une erreur nous a été signalée dans le tableau 4 (Intérêt de la prévention tertiaire après cancer des voies aérodigestives supérieures). Il fallait lire :

**INTÉRÊT DE LA PRÉVENTION TERTIAIRE APRÈS CANCER DES VADS**

| | Taux de second cancer | Survie à 5 ans après second cancer |
|---|---|---|
| Non-fumeur | 3 % | 20 % |
| Fumeur | 26 % | 5 % |
| Abstinent | 5 % | 27 % |
| Consommateur d'alcool | 32 % | 6 % |

Tableau. D'après Cancer 1994;74:1933-8

**UNE INSUFFISANCE RÉNALE.** Les conditions de la dialyse rendent difficile une activité professionnelle. La dialyse nocturne, la plus efficace en matière d'épuration, peut contribuer avec succès au maintien dans l'emploi, mais à condition d'être accessible…

# « Dialyse et travail, une galère ? »

**PROPOS DE FRANCK,** recueillis par Yvanie Caillé, association de patients Renaloo
www.renaloo.com
mail@yvanie.fr

**COMMENTAIRE DU Pr PHILIPPE BRUNET,** président de la Société francophone de dialyse
www.sfdial.org
philippe.brunet@ap-hm.fr

Y. Caillé déclare des interventions ponctuelles pour Novartis et Roche, et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Otsuka. P. Brunet déclare avoir participé à des essais cliniques (Roche, Amgen et Bellco), des conférences (Amgen, Fresenius et Gambro-Baxter), et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Amgen et Roche.

## TÉMOIGNAGE DE FRANCK, 48 ANS

**Atteint d'une maladie rénale depuis l'âge de 7 ans, j'ai dû débuter l'hémodialyse à 17 ans, en 1984.**

Par chance, j'ai pu dès le départ faire mes séances de dialyse de nuit. Elles duraient 7 heures, de 22 h à 5 h du matin, trois fois par semaine. Même si c'était difficile, j'ai pu poursuivre ma scolarité.

Un an plus tard, j'étais greffé. Malgré un démarrage compliqué, cette greffe m'a permis de mener une vie normale pendant 12 ans. J'ai obtenu mon BEP d'électrotechnique, puis j'ai été embauché en tant qu'ambulancier.

**Malheureusement, en 1996, mon rein a cessé de fonctionner à cause d'un rejet chronique.**

J'ai dû recommencer la dialyse, toujours en hémodialyse longue nocturne. À la même période, la société qui m'employait a cessé son activité pour des raisons économiques. J'ai été licencié et j'ai fait différentes formations. Puis j'ai décidé de me mettre à mon compte en tant qu'artisan taxi. J'ai pu exercer ce métier sans difficulté pendant 15 ans, jusqu'à ce que le centre hospitalier de Vannes décide de fermer la dialyse de nuit. Cela faisait plusieurs années qu'on entendait parler de ce projet de fermeture, pour des motifs économiques. Il y avait déjà eu des alertes, les médecins étaient intervenus, l'échéance avait pu être repoussée… Mais en juin 2014, je n'ai pas eu d'autre choix que de passer en dialyse « conventionnelle », avec des séances de 4 heures, trois fois par semaine. J'ai immédiatement ressenti la différence en termes d'état de santé et de fatigue. Rapidement, plusieurs complications sont intervenues. L'épuration qu'on obtient en 4 heures est bien inférieure à celle que me procuraient les 7 heures de nuit… Médicalement, il était clair que ce n'était pas suffisant pour moi.


© BSIP/AMÉLIE-BENOIST

**À partir de décembre 2014, je suis passé en hémodialyse quotidienne, à raison de 2 heures tous les matins, à l'hôpital, de 9 h à 11 h, six jours par semaine.**

Cela a eu un effet bénéfique sur mon état, mais je n'ai pas retrouvé la vitalité que j'avais lorsque j'étais dialysé la nuit… Le traitement occupe donc maintenant toutes mes matinées.

J'ai dû renoncer à mon activité, je vais devoir revendre ma licence de taxi. Après un arrêt maladie de quelques mois, je suis en train de basculer vers un régime d'invalidité, dont j'ignore encore comment il sera indemnisé. Je m'attends à ce que mes revenus soient au moins divisés par deux… Je vis très mal cette situation. Mon souhait est de continuer à travailler, mais dans l'immédiat c'est très compliqué. En plus du temps que me prend la dialyse, je me sens moins en forme, plus vulnérable. Pas évident de convaincre un employeur de vous recruter avec ce risque de défaillance…

**Il n'y a aucune autre possibilité de dialyse de nuit à moins de 150 km de mon domicile.**
Une nouvelle greffe n'est pas possible pour moi, je sais que je devrai être dialysé tout le reste de ma vie. La seule option serait de faire mes séances à domicile, ce qui me permettrait d'adapter totalement la durée et les horaires à mes besoins… On me l'a proposé, mais pour le moment j'y suis opposé, ainsi que mon épouse. Nous avons des enfants. La maladie prend déjà, et depuis très longtemps, une place très importante dans nos vies, nous n'avons pas du tout envie de la ramener à la maison…

## COMMENTAIRE DU Pr PHILIPPE BRUNET

Ce témoignage illustre l'importance de l'adaptation de la dialyse aux besoins des patients. Les patients dialysés qui ont une activité professionnelle sont rares. Ils doivent être soutenus. Il est nécessaire que dans une aire géographique donnée plusieurs horaires de dialyse puissent être proposés aux patients qui travaillent.

### L'importance du temps de dialyse

Le deuxième point à souligner est l'importance du temps de dialyse. Le programme d'hémodialyse minimal comprend trois séances de 4 heures par semaine, soit 12 heures par semaine. Cependant, selon les recommandations, ce programme doit être intensifié en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'hyperphosphorémie, de dénutrition ou de mauvaise tolérance des séances (hypotension, crampes). Ces cas sont fréquents. Ainsi tous les établissements de dialyse doivent donner la possibilité à leurs patients de faire, s'ils le souhaitent, des séances de 5 ou 6 heures, permettant des programmes de 15 à 18 heures par semaine. Une autre solution est de proposer des séances quotidiennes, qui sont également mieux tolérées.

### La dialyse nocturne est celle qui donne les meilleurs résultats

Le programme de dialyse adopté par Franck pendant plusieurs années est d'un autre type. Il s'agit de dialyses longues qui durent 7 à 8 heures. Ce programme est réalisé la nuit, pendant le sommeil du patient. Il donne d'excellents résultats. L'élimination des toxines et de l'eau en excès se fait de manière lente et douce. Cela permet une tolérance parfaite, sans hypotension ni crampes. Le patient se sent en pleine forme après sa séance. Au Canada, certains patients se dialysent à domicile pendant 7 ou 8 heures toutes les nuits. Ce traitement donne les meilleurs résultats médicaux du monde, aussi bons que ceux de la transplantation rénale. Les établissements de dialyse devraient s'organiser pour rendre la dialyse nocturne accessible dans au moins une unité sur chaque bassin de population. Les néphrologues et les pouvoirs publics doivent améliorer les résultats de la dialyse. Les patients dialysés doivent pouvoir accéder, au même titre que les patients greffés, à une qualité de traitement optimale.

### Ouvrir des unités d'autodialyse nocturne

Mon dernier commentaire concerne la fermeture de l'unité de dialyse de Franck. Il n'est pas logique que des unités de dialyse ferment pour des raisons économiques. Il est possible que l'organisation de dialyses de nuit pose des problèmes à certains établissements, comme les hôpitaux publics qui manquent de personnel. Il faut cependant savoir que la dialyse de nuit peut être réalisée dans des unités d'autodialyse, qui nécessitent moins de personnel soignant. En effet, l'état très stable de ces patients ne nécessite qu'une surveillance infirmière modeste. Dans d'autres villes, la fermeture d'un centre de dialyse nocturne hospitalier a pu être compensée par l'ouverture d'une unité d'autodialyse nocturne.

## TRAVAILLER AVEC LA DIALYSE OU LA GREFFE, UN DÉFI ?

L'association Renaloo a récemment rendu publics les résultats d'une enquête menée en 2011 auprès de 1 566 patients dialysés et greffés âgés de 25 à 65 ans, tirés au sort dans le Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN).[1] L'objectif était de mesurer les effets des maladies rénales et de leurs traitements sur l'insertion professionnelle. Cet aspect est important car les personnes âgées de 20 à 64 ans constituent 68 % de la population des patients dialysés et transplantés.
Chez les patients dialysés en âge de travailler, le taux d'activité était de 64 % avant le démarrage de la dialyse et de 17,4 % pendant la période de dialyse (contre plus de 80 % en population générale). La proportion d'actifs diminue régulièrement à mesure que s'élève le nombre d'années passées en dialyse (54,1 % après 1 an de dialyse, 33,6 % entre 2 et 5 ans de dialyse, 8,3 % entre 5 et 8 ans de dialyse).
Chez les patients greffés après une période de dialyse, le taux d'activité était de 79 % avant le démarrage de la dialyse et de 51 % pendant la période de greffe. La greffe préemptive (sans passer par la dialyse) était le traitement permettant le meilleur maintien dans l'emploi : le taux d'activité de ces patients était de 81,5 % avant la greffe et de 58,2 % une fois transplantés.
Ces résultats confirment les très grandes difficultés de maintien dans l'emploi rencontrées par les patients dialysés. Ils doivent amener à réfléchir sur les moyens de maintenir un meilleur niveau d'insertion sociale et professionnelle. Un accès précoce à la greffe rénale peut y contribuer, mais une meilleure adaptation de l'organisation de la dialyse au maintien dans l'emploi semble également nécessaire.

[1] http://www.renaloo.com/actualites2/les-dernieres-actualites-liste/1343-travailler-avec-la-dialyse-ou-la-greffe-un-defi-les-resultats-d-une-grande-enquete
*Renaloo est une association de patients qui vivent avec une insuffisance rénale, une greffe ou une dialyse (www.renaloo.com)*

**HÉMATOLOGIE.** L'essor spectaculaire des traitements ciblés laisse entrevoir de spectaculaires guérisons dans certaines hémopathies, tandis que d'autres deviendront chroniques. Mais comment la société assumera-t-elle l'explosion des coûts ?

# La révolution des traitements ciblés

**RICHARD DELARUE**
Hôpital Necker,
Paris, France.
richard.delarue
@aphp.fr

## CE QUI EST VÉRITABLEMENT NOUVEAU

### LLC : l'arrivée des inhibiteurs de kinase

Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), ces deux dernières années ont été marquées par l'arrivée de traitements ciblés inhibiteurs de kinases. Par ordre alphabétique, il s'agit de :

– l'ibrutinib, premier inhibiteur de BTK. La survie et la prolifération des cellules lymphoïdes B est en grande partie sous la dépendance d'une kinase appelée BTK pour Bruton Tyrosine Kinase. C'est en effet ce gène qui est muté chez les patients ayant une agammaglobulinémie liée à l'X, alias maladie de Bruton. Disponible par voie orale, la posologie est de 420 mg (3 cp) par jour en une prise. L'efficacité est apparue dès les études de phase 1 et 2,[1] avec un taux de réponse de 71 % chez des patients déjà antérieurement traités, le plus souvent avec de nombreuses lignes thérapeutiques préalables (en médiane : 4). Plus récemment, une étude de phase 3[2] a démontré un net progrès par rapport à l'ofatumumab (un anticorps monoclonal anti-CD20) donné en monothérapie, avec un impact tant en survie sans progression qu'en survie globale ;

– l'idélalisib est un inhibiteur de la PI3K delta. Il s'agit d'une enzyme impliquée dans de très nombreuses voies de signalisation cellulaire ; l'isoenzyme delta étant exprimée préférentiellement dans les cellules lymphoïdes B. Disponible lui aussi par voie orale, il s'administre deux fois par jour à la dose initiale de 150 mg par prise. Là aussi, dès les études de phase 1,[3] une efficacité notable a été démontrée avec un taux de réponse globale de 72 %, et une confirmation dans une étude de phase 3 ayant comparé rituximab + placebo *versus* rituximab + idélalisib. Un avantage en termes de survie globale était lui aussi présenté.

### … mais lequel choisir ?

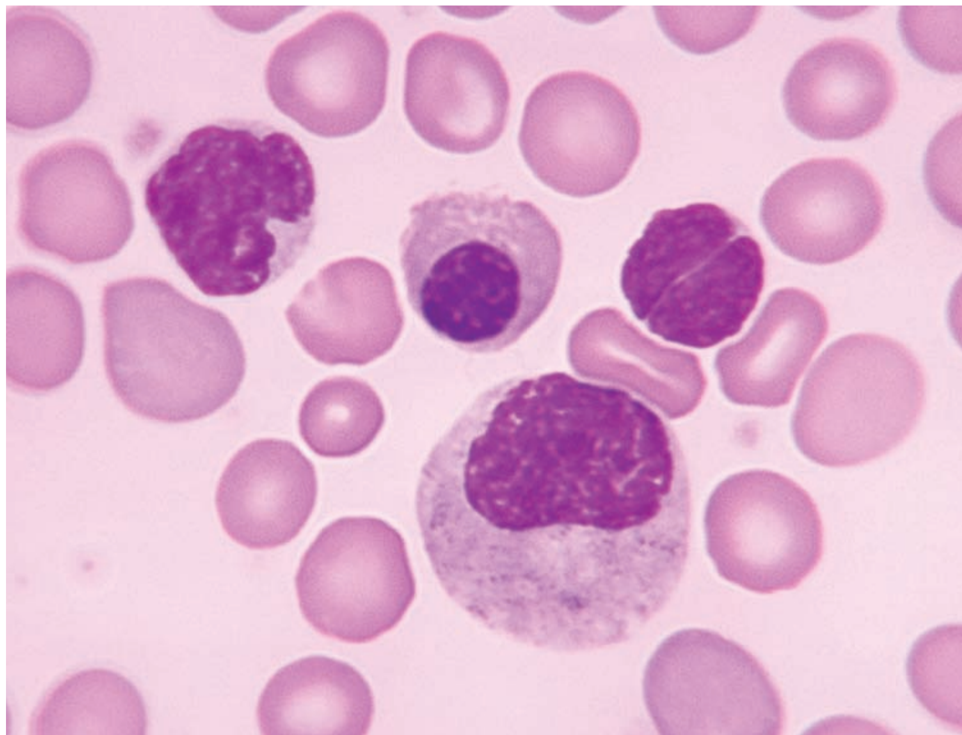
L'arrivée quasi concomitante de ces deux molécules pose des questions. La plus évidente : laquelle choisir, puisque les indications sont très similaires ? Aucune étude n'a comparé les deux, et aucune ne le fera. Le choix se fait donc essentiellement, en pratique, sur des profils d'effets indésirables différents. La toxicité digestive de l'ibrutinib est rarement sévère, même si elle est réelle. En revanche, le risque de saignement est important, de près de 50 % avec cependant seulement quelques pourcents cliniquement significatifs. L'effet supposé est « aspirine-like ». En pratique, tout traitement concomitant avec un anticoagulant est aujourd'hui contre-indiqué… ce qui concerne beaucoup de patients pour une maladie du sujet âgé. Côté idélalisib, la situation est essentiellement marquée par une toxicité digestive (diarrhée, voire colite grave) fréquente, une toxicité hépatique essentiellement biologique et un risque de pneumonie d'hypersensibilité. En revanche, peu de toxicité hématologique pour ces deux traitements.

Point important, le choix ne se fait pas aujourd'hui sur des profils de patients différents : quel que soit le risque ou les caractéristiques initiaux, les deux traitements ont une efficacité identique. C'est le cas en particulier des patients porteurs d'une délétion du bras court du chromosome 17 ou d'une mutation de TP53 chez qui les traitements immuno-chimiothérapiques sont habituellement inefficaces. Cela a abouti à une autorisation de mise sur le marché (AMM) en première ligne chez ces patients et, en corollaire, la nécessité d'avoir accès à ces analyses avant de débuter le traitement d'une LLC. La révolution significative est aujourd'hui dans cette indication.

Il reste à attendre les multiples études d'association avec les chimiothérapies et/ou en première ligne avant de confirmer que le paysage de la LLC va être durablement transformé par ces médicaments.

Enfin, il faut signaler que ces deux médicaments ont aussi eu une autre AMM : le lymphome à cellules du manteau en rechute pour l'ibrutinib,[5] les lymphomes indolents au-delà de la deuxième rechute pour l'idélalisib.[6]

Parmi les évolutions thérapeutiques, auraient aussi pu être abordées l'arrivée d'un nouvel anticorps anti-CD20 dans la LLC, l'obinutuzumab, qui pourrait remplacer le rituximab, au moins dans cette indication ;[7] celle des anticorps anti-PD1 dans le lymphome de Hodgkin en rechute ;[8] et l'arrivée des anticorps monoclonaux dans le myélome.[9] >>>


© BSIP

## CE QUI EST ABANDONNÉ

### Antécédent de lymphome : une surveillance qui se modifie

La surveillance des patients atteints de lymphome, en particulier lymphome diffus à grandes cellules (le plus fréquent), va se trouver modifiée par trois éléments publiés récemment :

– une meilleure définition de la réponse en fin de traitement par l'incorporation systématique du résultat de la TEP dans la qualification de la réponse :[10] aujourd'hui, une réponse complète ne peut être que métabolique ;

– la constatation que les patients sans événement (en résumé, de rechute) après 2 ans de suivi après la fin de la première ligne thérapeutique ont une survie globale qui ne semble pas différente des patients de même âge d'une population non malade : l'« EFS-24 » (survie sans événement à 24 mois) peut dont être considéré comme un marqueur de guérison ;[11]

– l'analyse rétrospective de séries conséquentes montrant que la surveillance systématique par TDM ne permet que très rarement de diagnostiquer une rechute chez un patient parfaitement asymptomatique[10] et que ces examens réalisés à titre systématique n'ont pas démontré d'intérêt pour améliorer l'efficacité des traitements de rechute, et donc la survie des patients.

En conclusion, un patient atteint d'un lymphome à grandes cellules doit être surveillé par une TEP en fin de traitement pour qualifier la réponse et ne doit plus avoir de TDM systématique au-delà, en particulier après 2 ans de suivi.

Ces éléments ne sont pas nécessairement extrapolables aux autres types de lymphomes, qui ont souvent des risques de récidive différents, mis à part, possiblement, les lymphomes de Hodgkin.

Cette publication dite des « critères de Lugano » a renversé d'autres dogmes dont un, assez douloureux :[10] plus de nécessité, au temps de la TEP, de faire une biopsie ostéomédullaire aux patients atteints de lymphome de Hodgkin. En effet, la TEP permet, avec une excellente sensibilité et spécificité, de qualifier l'atteinte médullaire dans ce sous-type de lymphome.

## L'AVENIR

### L'avenir diagnostique : la génomique

**« Théranostique »**

Les prochaines années seront génomiques. S'il y aura toujours besoin de cytologistes et d'anatomopathologistes pour faire des diagnostics, ceux-ci ne pourront être que corrélés à des profils d'expression ou de mutations géniques. Ces séquençages à haut débit vont permettre de mettre en évidence des cibles, donc des traitements ciblés, et/ou des variants qui vont pouvoir prédire l'efficacité de tel ou tel traitement. De nombreux exemples sont aujourd'hui disponibles, il est difficile d'en privilégier un par rapport à un autre. Le plus récent[12] et qui semble le plus marquant de l'intégration de la génomique dans la pratique clinique est celui de l'analyse des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte dont le profil génomique est celui d'une forme avec un chromosome Philadelphie mais qui n'ont pas de t(9 ;22) ou de remaniement *Bcr*-Abl en biologie moléculaire. Il se trouve que ces patients ont un pronostic homogène et mauvais, des anomalies génomiques récurrentes et que celles-ci sont ciblables par des médicaments aujourd'hui disponibles. La révolution n'est pas dans la technologie, mais dans le fait que ces techniques commencent à être disponibles en routine et qu'elles permettent une utilisation théranostique.*

**« Biopsies liquides »**

Si faire une biopsie est finalement assez simple pour les hémopathies comme la leucémie aiguë où l'accès à du matériel tumoral (moelle) est facile, cela devient problématique pour les lymphomes, dont la prise en charge est plus proche de celle des tumeurs solides. Finalement, comme en oncologie, une nouvelle

* théranostique : néologisme contractant « thérapeutique » et « diagnostic » (en anglais : theranostics) et visant à se substituer au terme « médecine personnalisée ».

ère va probablement s'ouvrir avec ce que l'on appelle les « biopsies liquides ». Les tumeurs « solides » ont en effet des cellules tumorales et des fragments d'ADN circulants qui peuvent être isolés sur un simple prélèvement sanguin. Si un diagnostic morphologique est évidemment impossible, un diagnostic génomique est possible et pourra facilement compléter l'analyse anatomopathologique. De la même manière, il pourra s'agir d'éléments à visée diagnostique ou thérapeutique avec la mise en évidence de cibles.[13]
Au-delà, cette technique pourrait devenir un outil de suivi, et une première étude – rétrospective – a pu récemment suggérer un rôle dans le suivi des patients,[14] avec une corrélation claire entre la quantité d'ADN circulante et la réponse précoce tomodensitométrique ainsi qu'une corrélation et une prédiction, environ 3 mois avant la clinique, de la rechute.

### L'avenir thérapeutique : le déclin des chimiothérapies

Il y a pléthore de nouveaux traitements qui seront disponibles dans les prochaines années, au moins dans le cadre d'études. Ce sont essentiellement des traitements ciblés, rarement des chimiothérapies avec de plus en plus de prises en charge qui s'annoncent *« chemo-free »* selon le terme anglo-saxon consacré. Soulignons tout de même que « chemo-free » n'est pas, loin de là, synonyme de *« side effect-free »*…

**Guérir la leucémie à promyélocytes**

L'exemple le plus marquant est l'efficacité d'un traitement sans chimiothérapie chez des patients atteints d'une forme particulière de leucémie, la leucémie aiguë à promyélocytes (ou LAM3). Son pronostic a déjà connu une première révolution dans les années 1990 avec la découverte du rôle de l'acide tout-trans rétinoïque (Vesanoid) qui permet de lever le blocage de différenciation qui caractérise ces leucémies aiguës. Il est depuis utilisé en association avec la chimiothérapie conventionnelle (anthracyclines, cytarabine). En rechute, il a pu être montré que le trioxyde d'arsenic (Trisenox) pouvait induire des réponses complètes et guérir des patients. Dans cette étude,[15] les auteurs ont comparé le traitement standard à une association d'acide tout-trans rétinoïque et de trioxyde d'arsenic sans chimiothérapie chez des patients atteints de LAM3 sans critère de mauvais pronostic (en particulier sans hyperleucocytose initiale – environ 70 % des patients) au diagnostic. Le taux de réponse dans le bras expérimental sans chimiothérapie était de 100 % (*vs* 95 % des patients dans le bras avec chimiothérapie), le taux de survie globale à 2 ans de 99 % (*vs* 91%). Plus efficace sans chimiothérapie qu'avec…

**L'immunothérapie 3.0**

Au-delà des traitements médicamenteux classiques, c'est peut-être vers la thérapie cellulaire qu'il faut trouver les résultats les plus étonnants. Ces CAR pour *Chimeric Antigen Receptor – T-cells* sont des lymphocytes T cytotoxiques (le plus souvent autologues) infectées *ex vivo* par un vecteur viral qui va faire que cette cellule va exprimer un récepteur qui va reconnaître un antigène des cellules tumorales pour exercer une action de cytotoxicité. De premiers résultats consolidés ont été publiés[16] récemment chez des patients en rechute d'une leucémie aiguë lymphoblastique B. Des lymphocytes T autologues ont été transduits avec un vecteur lentiviral pour exprimer un récepteur chimérique reconnaissant le CD19. Le traitement a été efficace avec obtention d'une réponse complète chez 27 des 30 patients inclus dans l'étude. Une des problématique est la persistance de cette population chimérique au fil du temps, et ce pour maintenir une sentinelle immunologique efficace : cela a été le cas chez plus de deux tiers des patients, avec une corrélation avec l'efficacité à long terme. Au total, 67 % des patients étaient en réponse complète à 6 mois de l'injection. Tous les patients ont eu une activation du système immunitaire sous la forme d'un syndrome de relargage des cytokines, plus ou moins intense. Cette réaction a été jugée sévère chez environ un quart des patients, le risque étant corrélé à la masse tumorale initiale. Pour gérer cet effet secondaire, il faut éviter les corticoïdes qui, par leur effet immunosuppresseur, pourraient annuler l'effet de ces cellules. C'est donc avec un anticorps anti-interleukine 6, le tocilizumab, que les patients ont été – efficacement – traités. Dans ces pathologies, il n'y a pas de chimiothérapie efficace, c'est donc un espoir thérapeutique réel. Au-delà, on voit assez bien vers où va aller cette technologie : d'une part en onco-hématologie, de nombreuses cibles existent et sont potentiellement très intéressantes ; d'autre part, on commence à voir arriver des cellules T modifiées qui ne sont plus cytotoxiques mais régulatrices, là s'ouvre en grand la porte des maladies auto-immunes.

## DU CÔTÉ DES PATIENTS

### Le droit à l'oubli

Les derniers mois ont vu l'arrivée du 3e Plan cancer.[17] Il faut d'emblée reconnaître que les deux premiers ont été globalement couronnés de succès et que ce 3e Plan apporte son lot d'espoir. De nombreuses mesures ont été présentées, et s'il fallait n'en retenir qu'une ce serait à mon sens la volonté d'instaurer un droit à l'oubli pour les patients guéris d'un cancer. C'est particulièrement important en hématologie puisque la majorité des cancers de l'enfant sont des leucémies ou des lymphomes, et que les hémopathies touchent aussi fréquemment de jeunes adultes. Le premier rôle de ce droit à l'oubli est psychologique : le droit à l'oubli, c'est le droit de se considérer guéri de sa maladie cancéreuse, le droit d'avoir une vie professionnelle, personnelle sans antécédents. Même si de nombreuses publications nous rappellent que ces patients guéris >>>

Richard Delarue déclare avoir participé à des protocoles de recherche clinique dont les promoteurs sont des industriels du médicament Onyx, Seattle Genetics, Amgen, Gilead, Alexion, Kyowa, Innate Pharma, Takeda, Janssen ; avoir une activité de conseil/enseignement pour Roche, Janssen, Celgene, Sandoz, et Pfizer ; avoir été pris en charge à l'occasion de congrès internationaux (voyage, hébergement, inscription) par Roche, Celgene, MundiPharma, Pfizer ; faire parti du comité de surveillance indépendant d'une étude dont le promoteur est Takeda ; et avoir participé à l'évaluation de protocoles de recherche clinique pour l'ANSM.

de cancer ont un sur-risque médical à long terme induit par les traitements reçus.[18] Le second impact sera sociétal : le droit à l'oubli c'est le droit d'emprunter sans tomber sous les coups de primes d'assurances exorbitantes. Espérons que cela corrigera les déceptions de la convention AERAS… Reste à savoir comment le législateur va s'emparer du problème ? Comment les assureurs vont se défendre ? Comment vont être définis les patients qui auront le droit à l'oubli ?

## QUELS IMPACTS SUR L'ORGANISATION DES SOINS ?

### Des maladies qui deviennent chroniques

L'arrivée des traitements oraux comme ceux présentés plus haut va profondément modifier la prise en charge des patients au sein de notre société. Les paradigmes vont changer : auparavant, on parlait de traitements sur plusieurs mois mais avec un début et une fin prévisibles. Aujourd'hui, on parle de traitement potentiellement à vie où les deux seules raisons d'arrêt pourront être la perte d'efficacité ou la survenue d'une toxicité limitante. On bascule vers une prise en charge type « maladie chronique » dans de nombreuses situations, faisant suite à ce que l'on a connu il y a 15 ans, avec l'arrivée de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique.

### Face à l'explosion des coûts : « satisfait ou remboursé » ?

Obligatoirement, cela a pour corolaire d'impacter les coûts pour la société. Car si l'on s'attend à traiter un patient pendant plusieurs (dizaines ?) années, on sait que le coût annuel de ces traitements sera supérieur à 50 000 euros par patient (et peut-être beaucoup plus pour certains traitements). Comment notre système de soins pourra absorber ces coûts, il est trop tôt pour répondre (peut-être pas pour y réfléchir).

Une initiative originale commence à fleurir : celle du satisfait ou remboursé selon le titre – joliment trouvé – d'un article récent du *Monde*.[19] Le principe est que le coût du traitement est remboursé à l'Assurance maladie par le laboratoire s'il n'est pas efficace. Pour les personnels de santé (médecins, pharmaciens), cela signifie par conséquent une paperasserie toujours plus importante, car il va falloir transmettre cette information. Pour la société, on peine encore à être convaincu, et ce sera le cas tant que les critères pour définir ce qui est efficace et ce qui ne l'est pas ne seront pas rendus publics. À suivre donc… Dans l'année prochaine en hématologie ?

RÉFÉRENCES

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42.
2. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-23.
3. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014;123:3390-7.
4. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.
5. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507-16.
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-18.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10.
8. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-9.
9. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). Leukemia 2014;28:525-42.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.
11. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2014;32:1066-73.
12. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15.
13. Bohers E, Viailly PJ, Dubois S, et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by Next Generation Sequencing reflect the genetic changes in both Germinal Center B-Cell like and Activated B-Cell like Diffuse Large B-Cell Lymphoma tumors at the time of diagnosis. Haematologica 2015 Mar 6. pii: haematol.2015.123612. [Epub ahead of print]
14. Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. Lancet Oncol 2015;16:541-9.
15. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-21.
16. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371:1507-17.
17. http://www.e-cancer.fr/publications/93-plan-cancer/826-premier-rapport-au-president-de-la-republique-plan-cancer-2014-2019
18. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. JAMA 2013;309:2371-81
19. http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/01/satisfait-ou-rembourse-le-nouveau-credo-des-labos_4607305_3234.html

**Cancer du poumon.** Peu présents dans les essais, les plus de 65 ans représentent pourtant la moitié des personnes atteintes. Une évaluation gériatrique est nécessaire soit pour décider d'un traitement standard, soit pour adapter la thérapeutique ou se limiter à des soins de support.

# Particularités du traitement du cancer bronchique chez la personne âgée

**CHARLOTTE LEDUC, ÉLISABETH QUOIX**
Service de pathologie respiratoire,
CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France.
leduc.cha@gmail.com, elisabeth.quoix@chru-strasbourg.fr

C. Leduc et É. Quoix déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. L'âge médian au diagnostic varie selon les pays de 63 à 70 ans. Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du cancer bronchique avec l'âge, désormais, en France, plus de 50 % des patients ont plus de 65 ans, et plus de 30 % ont plus de 70 ans.[1]

La prise en charge du cancer bronchique se heurte alors à plusieurs difficultés. La définition même de la personne âgée est débattue : la limite de 65 ans est généralement utilisée par les épidémiologistes[2] alors que celle de 70 ans est préférée dans les essais cliniques.[3] L'âge n'est cependant pas le critère essentiel de l'approche décisionnelle. La sous-représentation des personnes âgées dans les essais cliniques rend difficile l'établissement de recommandations spécifiques.[4]

Les conséquences sont multiples : la prise en charge thérapeutique est souvent suboptimale[5] et le pronostic plus sombre.[6, 7] Par ailleurs, les personnes âgées pâtissent d'un biais médical et/ou familial concernant le diagnostic et le traitement de la maladie, lié à la fausse croyance d'une relative indolence des cancers chez les sujets âgés et à la crainte de la toxicité des traitements. Le diagnostic est souvent plus tardif que chez les patients plus jeunes.

Il est donc impératif de disposer d'outils d'évaluation reproductibles et maniables pour apprécier le retentissement de l'âge et des comorbidités et optimiser la prise en charge globale de ces patients âgés.

## Modifications physiologiques liées à l'âge

Le *performans status* (PS) est difficile à évaluer chez les personnes âgées, et insuffisant pour décider de la prise en charge, qui doit tenir compte des comorbidités ainsi que des modifications biologiques et physiologiques inhérentes à l'âge.

Les comorbidités peuvent avoir un retentissement sur la survie,[8, 9] et aggraver la toxicité des traitements ; elles doivent donc être recensées, d'autant plus que ces patients souvent fumeurs sont particulièrement exposés aux pathologies cardiovasculaires ou respiratoires.

Les paramètres pharmacocinétiques sont aussi influencés par le vieillissement : du fait d'une moins bonne vidange gastrique, l'absorption diminue et influence l'administration des anticancéreux par voie orale.[10] La diminution de l'activité du cytochrome P450 d'environ 30 %[11] et l'altération de la fonction hépatique entraînent une diminution du métabolisme. Du fait d'une diminution de l'eau corporelle, de la masse maigre et de l'albuminémie, la distribution est elle aussi modifiée, ce qui peut augmenter la toxicité des traitements. La fonction rénale s'altère avec l'âge, et les doses de chimiothérapie doivent être adaptées.[12] C'est ainsi qu'on privilégie le carboplatine dont la dose est adaptée à la fonction rénale plutôt que le cisplatine. L'altération physiologique de la myélopoïèse impose des précautions toutes particulières pour éviter une toxicité hématologique de grade 4 gravissime chez la personne âgée. Cependant, les patients âgés répondent aussi bien aux facteurs de croissance hématopoïétiques que les plus jeunes et il ne faut donc pas hésiter à les utiliser.[13] Les interactions médicamenteuses doivent aussi être recherchées chez ces patients souvent polymédiqués.[14]

La diarrhée et la dysphagie étant des effets secondaires plus fréquents chez la personne âgée, il faut veiller à dépister et traiter les mucites et les déshydratations précocement.

## Évaluation gériatrique globale

L'évaluation gériatrique est définie comme une procédure diagnostique pluridisciplinaire, multicritères et standardisée visant à une appréciation globale de l'état de santé du patient âgé *(comprehensive geriatric assessment)*, concernant les problèmes physiques, psychocognitifs, fonctionnels et socio-environnementaux.[15] Ses objectifs sont multiples : en détectant des problèmes de santé non connus, elle évalue la vulnérabilité des patients et permet de prévenir une iatrogénicité, un >>>

| ÉLÉMENTS D'UNE ÉVALUATION GÉRIATRIQUE GLOBALE | |
|---|---|
| Paramètres | Principaux éléments d'évaluation |
| Statut fonctionnel | PS, ADL, IADL |
| Comorbidités | Indice de Charlson |
| Statut socio-économique | Entourage, conditions de vie, transports |
| Statut cognitif | Mini-mental test de Folstein, MMSE |
| Statut nutritionnel | Mini-évaluation, indice de masse corporelle, perte de poids |
| État émotionnel, psychologique | Échelle de dépression GDS |
| Polymédication | Nombre de traitements, interactions |
| Syndromes gériatriques | Démence, chutes, ostéoporose, négligence |

**Tableau 1.** ADL : *daily living activity* ; GDS : *geriatric depression scale* ; IADL : *instrumental activities of daily living* ; IMC : indice de masse corporelle ; MMSE : *mini mental status examination* ; PS : *performance status.*

déclin fonctionnel, de prendre en charge la douleur et d'offrir un soutien psychologique aux personnes âgées. En parallèle, elle identifie les patients à même de supporter le traitement et d'en obtenir un bénéfice, et permet de leur proposer une prise en charge adaptée. Elle réduit ainsi le risque de sous-traitement (éviction thérapeutique liée à l'âge, réduction de doses non validées ou exclusion des protocoles).

Plusieurs indices ont été développés pour tenter de standardiser l'évaluation de l'état de santé des personnes âgées comme le *daily living activity* (ADL), l'*instrumental activities of daily living* (IADL),[16] le *mini-mental test* (MMS)[17] ou l'indice de Charlson.[18] Les différents paramètres à évaluer avec les principaux tests correspondants sont résumés dans le **tableau 1**. ONCODAGE est un indice simplifié recommandé par l'Institut national du cancer permettant de dépister rapidement une vulnérabilité et d'orienter le patient en consultation d'oncogériatrie **(tableau 2)**.

Le score de Balducci[19] permet de classer les patients en 3 groupes **(*v.* figure)** :

– groupe I, les sujets fonctionnellement indépendants (autonomes, sans comorbidité sérieuse). Ces patients peuvent bénéficier du traitement classique ;

– groupe II, les sujets vulnérables (perte des capacités physiologiques et intellectuelles sans réelle déficience) ; ils ont au moins une dépendance IADL (pour les activités instrumentales de la vie quotidienne : téléphoner, courses, ménage, lessive, repas, transports, prendre ses médicaments, maîtriser son budget), sans dépendance ADL et/ou 1 à 2 comorbidités stables. Leur prise en charge doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte leur espérance de vie (est-elle supérieure ou inférieure à celle liée au cancer ?) ;

– groupe III, les sujets fragiles (perte d'autonomie et dépendance) : ils ont un syndrome gériatrique et/ou au moins une dépendance ADL (activités de la vie quotidienne : hygiène, habillage, aller aux toilettes, déplacement, continence, alimentation) et/ou plus de 3 comorbidités. Ces patients auront seulement des soins de support.

## Généralités concernant la prise en charge thérapeutique

### CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

La chirurgie est le traitement de référence pour les stades précoces (stades I, II, voire IIIA) des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).[20] Les progrès de la réanimation postopératoire ont augmenté les indications opératoires chez les personnes âgées et dans la littérature scientifique de nombreuses séries de patients octogénaires opérés ont été rapportées.[21, 22] La pratique de plus en plus fréquente des lobectomies par vidéothoracoscopie est particulièrement attractive pour les patients âgés, en raison des moindres complications postopératoires et d'une durée d'alitement bien inférieure.[23] La radiothérapie (stéréotaxique de préférence)[24] et la radiofréquence[25] sont des alternatives dans les formes très localisées sans envahissement ganglionnaire (lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible).

La chimiothérapie adjuvante recommandée pour les stades II et IIIA peut être bénéfique pour les patients de moins de 75 ans et en bon état général ayant un CBNPC de stade II ou IIIA.[26] Cependant, ce bénéfice demeure très faible puisque la survie à 4 ans n'est augmentée que de 3 %. Il n'y a toutefois pas eu d'étude dédiée aux patients âgés et ceux qui ont été inclus dans les essais sont hypersélectionnés. Une étude de population dans l'Ontario a montré une augmentation de l'indication de chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées de 3,3 % entre 2001 et 2003 à 16,2 % entre 2004 et 2006 avec une augmentation de près de 3 % de la survie à 4 ans uniquement chez les patients de moins de 80 ans.[27]

Il est probable que, comme chez les sujets plus jeunes, une chimiothérapie adjuvante soit beaucoup plus difficile à envisager qu'une chimiothérapie néoadjuvante pour laquelle l'observance est bien plus grande. Dans une méta-analyse de 15 études randomisées comportant en tout 2385 patients dont 19,6 % avaient plus de 70 ans, il n'y avait pas d'argument en faveur d'un bénéfice différent chez les personnes âgées.[28] Là encore, le fait qu'il n'y ait que 19,6 % de patients âgés de plus de 70 ans témoigne de la faible représentativité et donc d'une sélection des personnes âgées accédant à une chimiothérapie néoadjuvante.

Les patients atteints de tumeurs non

opérables, localement avancées, non métastatiques, peuvent bénéficier d'une radiothérapie exclusive ou d'une association radio-chimiothérapie plutôt séquentielle que concomitante compte tenu de la toxicité œsophagienne majorée chez les personnes âgées en cas d'administration concomitante.[20]

En cas de CBNPC métastatique, et en l'absence de mutation de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), les patients âgés sont traités par chimiothérapie, avec un protocole défini en fonction de leur évaluation gériatrique globale. Les patients indépendants (score de Balducci I) et en bon état général peuvent recevoir un doublet à base de sels de platine[29] (carboplatine et non cisplatine), alors qu'on privilégie une monothérapie chez les patients vulnérables (Balducci II), les agents les plus fréquemment utilisés étant la vinorelbine, la gemcitabine ou encore les taxanes.[30] L'ajout du bévacizumab au doublet carboplatine-paclitaxel, qui n'allonge pas la survie chez les personnes âgées et augmente fortement les toxicités ainsi que la mortalité,[31] n'est donc pas recommandé chez la personne âgée. Un inhibiteur de tyrosine kinase est utilisé en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR qui doit être recherchée systématiquement en cas de type histologique non épidermoïde. Ce traitement semble bénéficier autant aux personnes âgées qu'aux plus jeunes.[32] Il faut être vigilant sur le risque de diarrhées, notamment dans les premiers jours de traitement.

Une étude a évalué en première ligne l'efficacité et la faisabilité d'un traitement par géfitinib chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR et récusés pour une chimiothérapie standard, du fait de leur mauvais état général ou de leur âge avancé (patients de 20 à 74 ans et *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) PS 3-4 ; âge : 75-79 ans et PS 2-4 ; âge ≥ 80 ans et ECOG PS 1-4).[24] Chez les 30 patients inclus, le taux de réponse globale était de 66 %, la médiane de survie sans progression de 6,5 mois et la médiane de survie globale de 17,8 mois. Les auteurs soulignaient aussi l'amélioration clinique (PS : 3-4 à 0-1) observée pour 68 % des patients traités. À la suite de ces résultats, l'amélioration spectaculaire de l'état clinique de ces patients a été qualifiée de « syndrome de Lazare ».

Les soins de support (prise en charge d'une malnutrition, d'une anémie, ou des autres symptômes fréquents dans cette tranche d'âge) sont introduits dès le diagnostic afin d'améliorer la qualité de vie des patients, qu'ils reçoivent ou non un traitement systémique.

**ONCODAGE, OUTIL DE DÉPISTAGE GÉRIATRIQUE EN ONCOLOGIE RECOMMANDÉ PAR L'INCA**

| | Items | Score |
|---|---|---|
| A | Le patient a-t-il une perte d'appétit ?<br>A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? | 0 : anorexie sévère<br>1 : anorexie modérée<br>2 : pas d'anorexie |
| B | Perte récente de poids (< 3 mois) | 0 : perte de poids > 3 kg<br>1 : ne sait pas<br>2 : perte de poids de 1 à 3 kg<br>3 : pas de perte de poids |
| C | Motricité | 0 : du lit au fauteuil<br>1 : autonome à l'intérieur<br>2 : sort du domicile |
| E | Problèmes neuropsychologiques | 0 : démence ou dépression sévère<br>1 : démence ou dépression modérée<br>2 : pas de problème psychologique |
| F | Indice de masse corporelle | 0 : IMC < 19<br>1 : 19 ≤ IMC < 21<br>2 : 21 ≤ IMC < 23<br>3 : IMC ≥ 23 |
| H | Prend plus de 3 médicaments | 0 : oui<br>1 : non |
| P | Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge | 0 : moins bonne<br>0,5 : ne sait pas<br>1 : aussi bonne<br>2 : meilleure |
| | **Âge** | 0 : > 85 ans<br>1 : 80 à 85 ans<br>2 : < 80 ans |
| | **Score total** | 0 à 17 points |

**Tableau 2.** Un score ≤ 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité devant conduire à une consultation d'oncogériatrie.
IMC : indice de masse corporelle ; INCa : Institut national du cancer.

## CANCER BRONCHIQUE À PETITES CELLULES

Très peu d'études ont été réalisées chez la personne âgée et ces études sont déjà anciennes. La combinaison carboplatine-étoposide semble avoir le meilleur rapport bénéfice-risque.[33] La quadruple association cisplatine, doxorubicine, vincristine et étoposide a cependant été utilisée chez des patients de plus de 65 ans ayant soit une forme disséminée, soit une forme localisée (l'irradiation étant délivrée concomitamment au deuxième cycle qui ne comporte alors que le cisplatine et l'étoposide).[34] Dans une analyse en sous-groupe des personnes >>>

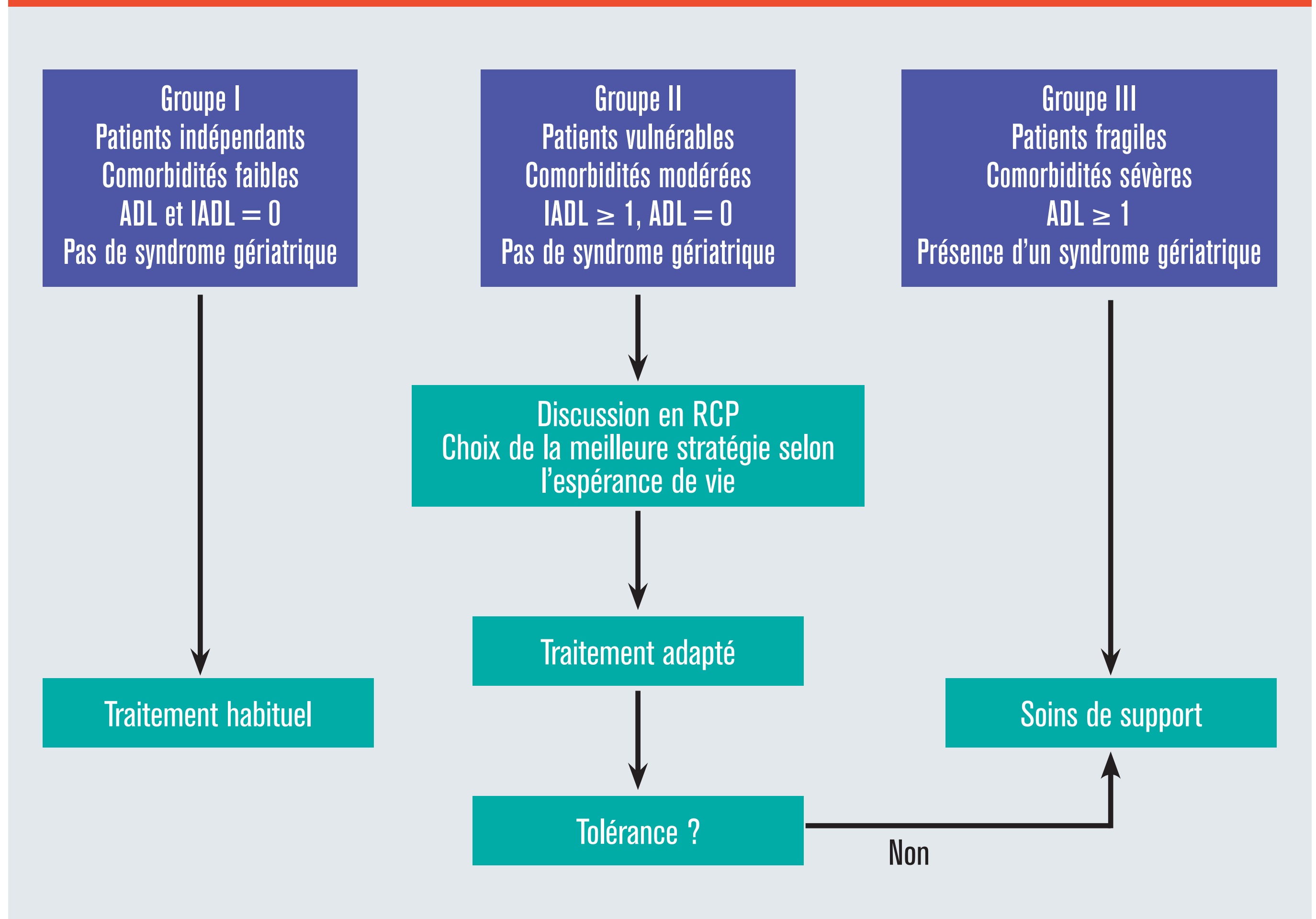



**Figure.** ADL : *daily living activity* ; IADL : *instrumental activities of daily living* ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

âgées dans un essai incluant 263 patients ayant un cancer bronchique à petites cellules limité à l'hémithorax, il n'y a pas eu de différence de survie par rapport aux patients plus jeunes malgré une mortalité liée au traitement significativement plus importante (5,6 % *vs* 0,5 %) et une toxicité pulmonaire de grade 4 observée chez 6 % des personnes âgées *vs* 0 % des patients plus jeunes.[35]

## CONCLUSION

L'évaluation gériatrique globale est une étape indispensable dans la prise en charge du sujet âgé. Elle permet aux patients indépendants de bénéficier de thérapies optimales pour une survie plus longue, et aux patients fragiles d'éviter une iatrogénie trop importante qui pourrait aggraver leur dépendance et altérer leur qualité de vie. Afin de standardiser les pratiques et d'établir des recommandations claires, il est nécessaire d'inclure ces patients dans des essais cliniques dédiés.

**RÉSUMÉ PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE**
Plus de 50 % des patients atteints d'un cancer bronchique ont plus de 65 ans au moment du diagnostic en France, et plus de 30 % ont plus de 70 ans. La prise en charge doit tenir compte non seulement de l'état général du patient mais aussi des comorbidités, des variations physiologiques liées à l'âge, des principales fonctions de l'organisme, ainsi que des traitements éventuels pris au long cours. L'évaluation gériatrique globale a été développée afin d'évaluer ces patients âgés et d'adapter la stratégie thérapeutique à leur niveau d'autonomie. Ainsi, les patients indépendants et en bon état général peuvent bénéficier des traitements standard dans le but d'allonger leur survie, alors que les patients fragiles, plus à risque d'une iatrogénie importante pouvant mener à une aggravation de leur dépendance et à une altération de leur qualité de vie, sont orientés vers des soins de support.

**SUMMARY MANAGEMENT OF LUNG CANCER IN ELDERLY**
In France, more than 50% of patients diagnosed with lung cancer are elderly but recommandations about their management are scant. Several patient characteristics, as comorbidities, age-related physiological variations of the main body functions, or eventual long-term treatments, are predictive of survival and must consider for therapeutic decision. The Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) is the best tool to evaluate elderly with lung cancer and to identify fit patients who are more likely to benefit from standard treatment from frail ones who are candidates for supportive care.

**RÉFÉRENCES**

1. Piquet J, Blanchon F, Grivaux M, et al. Le cancer bronchique primitif du sujet âgé en France. Résultats de l'étude KBP-2000 du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2003;20:691-9.
2. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. Support Care Cancer 2011;19:333-41.
3. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. Eur J Cancer 2000;36:1741-54.
4. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. J Clin Oncol 2004;22:4626-31.
5. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2191-7.
6. Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E, Vercelli M. A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. Int J Cancer 2007;120:2196-201.
7. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 2007;25:5570-7.
8. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:453-7.
9. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofksy performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:357-64.
10. Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. Lung Cancer 2001;33:S115-20.
11. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: analysis of 226 subjects with equal pathologic conditions. Clin Pharmacol Ther 1997;61:331-9.
12. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol 2007;18:1314-21.
13. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32.
14. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. Lancet Oncol 2011;12:1249-57.
15. American Geriatric Society Public Policy Committee. Comprehensive geriatric assessment. J Am Geriatr Soc 1989;37:473-4.
16. Scott WK, Macera CA, Cornman CB, Sharpe PA. Functional health status as a predictor of mortality in men and women over 65. J Clin Epidemiol 1997;50:291-6.
17. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. Arch Gen Psychiatry 1983;40:812.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
19. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist 2000;5:224-37.
20. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts opinion for the treatment of non-small cell lung cancer in an elderly population. Ann Oncol 2010;21:692-706.
21. Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, et al. Lobar and sub-lobar lung resection in octogenarians with early stage non-small cell lung cancer: factors affecting surgical outcomes and long-term results. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015;63:222-30.
22. Brokx HA, Visser O, Postmus PE, Paul MA. Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. J Thorac Oncol 2007;2:1013-7.
23. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. Ann Thorac Surg 2008;85:231-5; discussion 235-6.
24. Ebright MI, Fernando HC. Surgical resection or stereotactic body radiation therapy in elderly patients with early stage lung cancer: evolving treatment algorithms and a call for reliable comparisons. Semin Thorac Surg 2011;23:93-5.
25. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. J Thorac Oncol 2011;6:2044-51.
26. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving post-operative adjuvant chemotherapy for resected stages II–IIIA lung cancer: observational cohort study. BMJ 2011;343:d4013.
27. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. J Clin Oncol 2012;30:1813-21.
28. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014;383:1561-71.
29. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:1079-88.
30. Gridelli C, Maione P, Rossi A. Single-agent chemotherapy for the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: what is the best drug? J Clin Oncol 2007;25:1444-5; author reply 1446.
31. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. J Clin Oncol 2008;26:60-5.
32. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. J Thorac Oncol 2012;7:1417-22.
33. Quoix E, Breton JL, Daniel C, et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. Ann Oncol 2001;12:957-62.
34. Westeel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. J Clin Oncol 1998;16:1940-7.
35. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ, et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. Cancer 2005;103:2349-54.

**Tabagisme.** Presque 1 femme enceinte sur 5 fume pendant sa grossesse, ce qui est la principale cause évitable de morbidité périnatale.

# Sevrage tabagique chez la femme enceinte

GILLES GRANGÉ, IVAN BERLIN
* Maternité Port-Royal, groupe hospitalier Cochin, AP-HP, 75005 Paris, France.
** Service de pharmacologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France.
gilles.grange@cch.aphp.fr

G. Grangé déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
I. Berlin déclare avoir fait des conférences pour les laboratoires Pfizer et Novartis.

Dans la plupart des pays européens, le tabagisme en cours de grossesse est la principale cause évitable de morbidité périnatale. Il a été montré, en effet, que la consommation de tabac augmentait la probabilité de grossesse extra-utérine, de fausse couche, d'accouchement prématuré, de mort fœtale *in utero*, de petits poids de naissance et de mort subite du nourrisson.[1,2] Ainsi, le tabagisme *in utero* multiplie par 2 le risque de mort subite du nourrisson. Les femmes fumeuses sont aussi moins candidates à l'allaitement, et en cas d'allaitement elles sèvrent les nourrissons plus rapidement.[3]

En France, environ un tiers des femmes en âge de procréer fument régulièrement ou occasionnellement. Chez les femmes enceintes, presque la moitié des fumeuses habituelles cessent leur consommation pendant cette période, ce qui fait que l'on compte 17 % de fumeuses jusqu'à la fin de la grossesse. Parmi les femmes fumeuses enceintes, un tiers fument au moins 10 cigarettes par jour.[4] Il existe une inégalité psychosociale devant le tabac, puisque les femmes qui fument sont plus jeunes, plus souvent célibataires, et ont un niveau socio-économique inférieur à celui des non-fumeuses.[5]

La grossesse étant considérée comme l'événement majeur de la vie des femmes, elle peut intervenir dans l'arrêt du tabagisme, puisque presque la moitié des fumeuses réussissent le sevrage avant même la première visite médicale. Certes, bien des femmes arrêtent spontanément de fumer en début de grossesse, mais l'immense majorité recommence après la naissance ou dans l'année qui suit. La prévention de la rechute constitue donc un axe de travail et d'aide, sinon capital, du moins tout aussi important.[6]



© BSIP

Les professionnels de santé devraient pouvoir donner conseils et informations lors de la consultation préconceptionnelle et aux femmes enceintes fumeuses tout au long de la grossesse car toutes les actions engagées ont un effet sur le taux de sevrage, quel que soit l'âge gestationnel.[7,8]

Un des obstacles majeurs au dialogue concernant le sevrage tabagique est la crainte de froisser ou de blesser la femme enceinte car l'échec d'un sevrage peut être ressenti comme culpabilisant, tant pour la patiente que pour le médecin. Il faut poser des questions qui aident le fumeur à savoir où il en est dans l'histoire de son tabagisme plutôt que de donner des ordres ou conseils qui sont ressentis comme culpabilisants. La technique de l'entretien est l'écoute active.

## Différentes aides peuvent être proposées

Les interventions médicales pour l'aide à l'arrêt sont essentiellement des aides individualisées. Elles sont de plusieurs types :

– conseils et informations délivrés à la patiente sur des supports variés : fiches, ressources électroniques ou appels téléphoniques, accompagnés de thérapie comportementale ou d'aide motivationnelle à différents degrés ;
– informations et conseils adaptés au stade de la fumeuse dans son cycle de sevrage ;
– informations données à la femme sur son degré de tabagisme par une mesure objective ;
– aide pharmacologique donnée à la patiente, comme la nicotine en cas de dépendance nicotinique ;
– support social et entretien motivationnel ;
– autres interventions, qui ont fait l'objet d'évaluation.

## Des aides efficaces ?

Pour l'ensemble des interventions chez la femme enceinte, l'efficacité doit être évaluée en termes d'effets sur la santé, et pas seulement de taux de sevrage ; chaque intervention doit être comparée aux autres, et son efficacité mesurée à l'intensité des moyens mis en œuvre. Une revue Cochrane a identifié 72 essais entre 1975 et 2008 sur l'aide au sevrage en cours de grossesse.[9] Ces études comprennent plus de 25 000 patientes. Quelle que soit l'intervention entreprise à partir du deuxième trimestre, l'effet positif sur les issues de grossesse est sensible mais pas spectaculaire, essentiellement sur le poids de naissance et les accouchements prématurés. Une augmentation du poids de naissance moyen est notée, de presque 40 g (intervalle de confiance à 95 % : 16-63). En revanche, d'autres paramètres ne sont pas significativement améliorés, comme les morts fœtales *in utero*, les morts néonatales ou les admissions en unité de soins intensifs néonatale.

## Traitements substitutifs nicotiniques : des résultats plutôt décevants

Le traitement substitutif nicotinique pendant la grossesse ne semble pas avoir de supériorité évidente par rapport aux autres types d'intervention. Néanmoins, aucune étude n'a comparé ce traitement contre une autre stratégie.
Une autre revue Cochrane a tenté de tirer des conclusions à propos de six études utilisant la nicotine.[10] Elle a associé trois de ces études pour rechercher l'augmentation du poids de naissance dans le groupe « intervention ». Cette augmentation est réelle, 34 g, mais non significative. Le traitement substitutif nicotinique semble donc moins efficace chez les femmes enceintes que dans la population générale. Depuis ce travail, une étude britannique d'envergure, l'étude SNAP, a obtenu des résultats décevants.[11] Il s'agit d'une étude randomisée incluant 1 050 patientes réparties en deux bras, patch de nicotine (15 mg/16 h) ou placebo. Le taux de patientes sevrées et les poids de naissance des nouveau-nés ne sont pas significativement différents au jour de l'accouchement. L'étude randomisée en double aveugle la plus récente, SNIPP, est française ;[12] cette étude contrôle mieux la dose de nicotine à prescrire par des dosages salivaires, mais elle n'a pas de meilleurs résultats. Il faut noter que ces deux études, SNAP et SNIPP, s'intéressent à des patientes fumant plus de 5 cigarettes par jour en cours de grossesse. Il s'agit donc d'une population très dépendante. Aucune conclusion ne peut être posée sur les patientes fumant moins de 5 cigarettes qui représentent la majorité de nos patientes fumeuses.

## Quelle prise en charge ?

La dépendance avant la grossesse est le principal facteur d'échec du sevrage en cours de grossesse. La mesure du score de dépendance tabagique par le test de Fagerström simplifié (délai entre le réveil et la première cigarette ; nombre de cigarettes par jour) est un des éléments permettant de définir la stratégie thérapeutique. Il est important de noter que celui-ci doit être évalué pour la période précédant la grossesse car, à l'usage, il ne donne pas satisfaction dès lors que la grossesse a commencé. En effet, la diminution du nombre de cigarettes fumées entraîne un phénomène de compensation et, en inhalant plus intensément, l'absorption des toxiques, dont le monoxyde de carbone, reste identique.
Les approches psychologiques et/ou comportementales suivantes sont recommandées avec un style de relation spécifique basé sur la coopération avec le sujet, encore appelée alliance thérapeutique.
**Le conseil minimal** consiste à demander le statut tabagique, interroger sur l'existence ou non d'un projet de sevrage et remettre un simple document écrit sur le sujet.
**L'intervention brève** peut, lorsque c'est possible, remplacer le conseil minimal et doit être effectuée dans les mêmes conditions. Elle consiste à approfondir l'interrogatoire avec des questions ouvertes.
**L'entretien motivationnel** consiste à rechercher et mettre en valeur les ressorts personnels des patientes permettant d'envisager ou de construire le sevrage.
**La thérapie cognitivo-comportementale** (TCC) permet la construction de moyens pratiques pour contourner et dépasser les envies.
**La consultation psychologique** peut être recommandée ainsi que la consultation en addictologie en cas de consommation associée.
En cas d'échec et de dépendance nicotinique, un traitement pharmacologique utilisant des substituts nicotiniques peut prendre le relais. Et chacun doit avoir conscience qu'il est possible de fumer avec un patch ; l'absorption de la fumée est alors moins forte.
Deux marqueurs du tabagisme maternel sont intéressants :[13] la mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré est intéressante en raison de son caractère non invasif, de sa simplicité de réalisation, de l'expression immédiate des résultats en ppm et de son faible coût ; le dosage de la cotinine plasmatique, urinaire ou salivaire n'est, quant à lui, pas utilisable en routine pour le dépistage du tabagisme ni pour le suivi du traitement de substitution nicotinique. >>>

## CONCLUSION

Les interventions suivantes sont prioritaires :
– encourager les professionnels de santé à s'investir sur le sujet ;
– orienter et renforcer les liens avec les unités de tabacologie ;
– inclure le conjoint dans la prise en charge ;
– utiliser des substituts nicotiniques en cas de nécessité ;
– faire de la prévention de la rechute un enjeu majeur pour les femmes ayant réussi leur sevrage sans l'aide des professionnels.

**RÉSUMÉ SEVRAGE TABAGIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE**
Le tabagisme en cours de grossesse est la principale cause évitable de morbidité périnatale. La moitié des femmes fumeuses sont sevrées en cours de grossesse, aboutissant à 15 % de fumeuses au jour de l'accouchement. Le plus souvent, les femmes réussissent spontanément leur sevrage à l'annonce de la grossesse. Ainsi, l'action des professionnels a un effet modeste. Pour autant, cet effet est réel et doit encourager à une prise en charge des patientes fumeuses. Il convient de la déculpabiliser mais sans relâcher les efforts. Le conjoint doit être inclus dans cette prise en charge pour créer un environnement favorable. Toute action a son efficacité. La prescription de nicotine doit être réservée aux cas où elle diminue la consommation et où elle permet de garder le lien médicalisé. Il est possible de fumer avec un patch de nicotine en place ; la substitution permet alors de diminuer la consommation de chaque cigarette.

**SUMMARY SMOKING CESSATION IN PREGNANCY**
Smoking during pregnancy is the leading preventable cause of perinatal morbidity. Half of smokers are weaned during pregnancy resulting in 15% of female smokers at time of delivery. Most often, women spontaneously withdraw at the announcement of pregnancy. Thus, the action of professionals has a modest effect. But this effect is real and should encourage us to take care for patients who smoke. They should feel free with guilty. The spouse must be included in this support to create an enabling environment. Every action has its effectiveness. Nicotine prescription should be reserved for cases where it reduces consumption and keep the medicalized link. It is possible to smoke with a nicotine patch in place; the substitution then reduces the consumption of each cigarette.

## RÉFÉRENCES

1. Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. Early Hum Dev 2007;83:713-20.
2. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. BMJ 2013;346:f108.
3. Wijndaele K, Lakshman R, Landsbaugh JR, Ong KK, Ogilvie D. Determinants of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants: a systematic review. J Am Diet Assoc 2009;109:2017-28.
4. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F; Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La sante périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2012;41:151-66.
5. Grangé G, Vayssiere C, Borgne A, et al. Description of tobacco addiction in pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;120:146-51.
6. Lelong N, Kaminski M, Saurel-Cubizolles MJ, Bouvier-Colle MH. Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. Eur J Public Health 2001;11:334-9.
7. Grangé G, Vayssiere C, Borgne A, et al. Characteristics of tobacco withdrawal in pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:38-43.
8. Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge. Am J Obstet Gynecol 2001;184:934-9.
9. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009 Jul 8;(3):CD001055.
10. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012 Sep 12;9:CD010078.
11. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, Lewis S; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. N Engl J Med 2012;366:808-18.
12. Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ 2014;348:g1622.
13. Haute Autorité de santé. Grossesse et tabac. Conférence de consensus, HAS 2004. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005;34. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf

**Hépatite B.** Alors que l'efficacité et la sécurité de la vaccination contre l'hépatite B sont bien démontrées, les polémiques à son sujet expliquent que la couverture vaccinale, bien qu'en amélioration depuis 2008 avec la vaccination des nourrissons par le vaccin hexavalent, est encore très insuffisante pour les enfants nés avant et les groupes à risque.

# Vaccination contre l'hépatite B : où en est-on ?

**ODILE LAUNAY*, DANIEL FLORET****
pour le groupe de travail « Vaccination contre l'hépatite » du rapport de recommandations « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ». Rapport coordonné par le Pr Daniel Dhumeaux. http://bit.ly/1I4qNC1
* Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Cochin, Paris France
** Comité technique des vaccinations, université Claude-Bernard-Lyon-1, Lyon, France.
odile.launay@aphp.fr

Les déclarations d'intérêts des auteurs sont consultables sur le site du Haut Conseil de la santé publique. www.hcsp.fr

Les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB) sont composés de l'antigène HBs (antigène de l'enveloppe virale) obtenu par recombinaison génétique et adsorbé sur l'aluminium. Ils peuvent être utilisés seuls (vaccins monovalents) ou combinés, en particulier pour la vaccination du nourrisson **(tableau 1)**. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/L est considéré comme protecteur et, *a contrario*, un titre post-vaccinal d'anticorps anti-HBs < 10 UI/L définit l'absence de réponse.

## Une longue durée de protection

Le schéma vaccinal standard comporte une injection intramusculaire à M0 et M1 et un rappel entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/L, mesuré 4 à 8 semaines après la dernière injection, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %).[1, 2] Chez les adultes immunocompétents et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %. Une vaccination accélérée permet d'obtenir une protection plus rapide, mais le titre en anticorps peut être insuffisant, nécessitant dans tous les cas un rappel à 1 an (*v. infra*).[1] Les facteurs de moins bonne réponse à la vaccination sont : l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1 ou l'existence d'une comorbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], traitements immunosuppresseurs).

En dépit de la diminution des titres d'anticorps avec le temps (15 à 50 % des enfants vaccinés n'ont plus d'anticorps détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination), les données disponibles montrent que la protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination.[3] La durée de la protection après vaccination dans l'enfance est donc au minimum de 30 ans et peut s'étendre sur la vie entière. Chez un nourrisson, un enfant ou un jeune adulte répondeur à la vaccination complète, il n'y a actuellement pas de données suggérant la nécessité d'injections ultérieures.[4] Ces personnes restent habituellement protégées par leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition, leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des anticorps anti-Hbs, qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie.[5]

## Quelle est la couverture vaccinale actuelle ?

Dans un objectif d'élimination de l'infection par le VHB, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B dans tous les pays.

En France, la politique vaccinale mise en place en 1994 repose sur deux stratégies :[6] l'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition **(tableau 2)** ; et dans la perspective de contrôle de l'hépatite B à plus long terme, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

### NOURRISSON ET GRAND ENFANT

À partir de l'année 2008, la couverture vaccinale a fortement progressé à la suite de l'admission au remboursement du vaccin hexavalent. D'après les données les plus récentes, 88 % des enfants de 6 mois nés en 2012 avaient reçu une dose de vaccin et 61 % des enfants de 24 mois nés en 2010 en avaient reçu 3. Au-delà de l'âge de 2 ans, les données indiquent toutefois un faible rattrapage chez le plus grand enfant et chez l'adolescent. Chez ces derniers, seulement 43 % des enfants de classe de troisième (15 ans) avaient reçu au moins 3 doses de vaccin en 2008-2009.

### ADULTE

Dans les groupes à risque, les taux de couverture sont inférieurs à 50 % chez les usagers de drogues, plus élevés chez les hommes ayant >>>

| VACCINS CONTRE L'HÉPATITE B DISPONIBLES EN FRANCE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Nom commercial** | **Laboratoire pharmaceutique** | **Système de production de l'antigène de surface de l'hépatite B recombinant** | **Dosage en antigène/volume** | **Âge d'utilisation** |
| **Vaccins monovalents** | | | | |
| Engerix B 10 µg/0,5 mL susp. inj. en seringue préremplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiæ*) | 10 µg/0,5 mL | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| Engerix B 20 µg/1 mL susp. inj. en seringue préremplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiæ*) | 20 µg/1 mL | Sujets âgés de 16 ans et plus |
| HBVAXPRO 5 µg/0,5 mL* susp. inj. en seringue préremplie | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures *Saccharomyces cerevisiæ* (souche 2150-2-3) | 5 µg/0,5 mL | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| HBVAXPRO 10 µg/1 mL susp. inj. en seringue préremplie | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures *Saccharomyces cerevisiæ* (souche 2150-2-3) | 10 µg/1 mL | Sujets âgés de 16 ans et plus |
| HBVAXPRO 40 µg/1 mL susp. inj. en flacon | Sanofi Pasteur MSD | Cellules de levures *Saccharomyces cerevisiæ* (souche 2150-2-3) | 40 µg/1 mL | Adultes dialysés ou en attente de dialyse |
| GenHevac B** Pasteur 20 µg/0,5 mL susp. inj. en seringue préremplie | Sanofi Pasteur MSD | Lignée cellulaire CHO | 20 µg /0,5 mL | Nourrissons, enfants, adolescents et adultes |
| **Vaccins combinés** | | | | |
| **Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire 3 composants, de l'hépatite B, poliomyélitique et de Hæmophilus influenzæ de type b** | | | | |
| INFANRIX HEXA poudre et susp. pour susp. inj. en seringue préremplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiæ*) | 10 µg/0,5 mL | Nourrissons |
| **Vaccin de l'hépatite A et de l'hépatite B** | | | | |
| TWINRIX ENFANT susp. inj. en seringue préremplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiæ*) | 10 µg/0,5 mL | Enfants jusqu'à l'âge de 15 ans |
| TWINRIX ADULTE susp. inj. en seringue préremplie | GlaxoSmithKline | Cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiæ*) | 20 µg/1 mL | Sujets âgés de 16 ans et plus |

**Tableau 1.** Susp. inj. : suspension injectable.
* Ne pas utiliser chez les nouveau-nés ; ** Contient en plus la protéine pré-S.

des rapports sexuels avec des hommes, de l'ordre de 60 %. Les enquêtes en milieu professionnel montrent que 92 % des professionnels de santé des établissements de soins[7] et des étudiants de santé[8] avaient reçu 3 doses de vaccin, alors que 88 % des médecins généralistes se déclaraient vaccinés (Baromètre santé, 2009).

En conclusion, si les taux de couverture vaccinale chez les nourrissons sont élevés, ce n'est pas le cas dans beaucoup de populations à risque et/ou en situation de vulnérabilité. Les enfants nés avant 2012, et surtout avant 2008, restent très insuffisamment vaccinés. Cela nécessite un renforcement de la politique vaccinale ciblée sur ces groupes.

## Une diminution significative de l'incidence de l'infection

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace au niveau individuel et au niveau collectif. Il permet de réduire la prévalence des personnes porteuses du VHB et, de ce fait, le nombre de personnes potentiellement contaminantes, et de réduire l'incidence des

hépatites B et de leurs complications à court terme (hépatites fulminantes) et à plus long terme (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).
L'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de l'hépatite B et ses complications ont été largement documentés dans les pays qui ont mis en place des stratégies vaccinales rigoureuses et généralisées il y a 20-30 ans, justifiées par une forte endémicité du VHB. Dans ces pays où 8 à 15 % des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination (associée aux autres stratégies de prévention) a permis de ramener la prévalence de l'infection chronique par le VHB à moins de 1 % parmi les enfants vaccinés. À plus long terme, une forte diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire est bien documentée. Plus récemment, une diminution de la mortalité de cause hépatique a été constatée à Taïwan.[9] Dans des pays de faible ou moyenne endémicité dans lesquels une stratégie de vaccination universelle est en place, une diminution significative de l'incidence de l'infection par le VHB est désormais documentée.[10, 11]
En France, avant la mise en œuvre des campagnes de vaccination contre l'hépatite B, l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique diagnostiquée était estimée à environ 8 000 cas par an, soit environ 20 000 nouvelles infections par an, en prenant en compte les hépatites aiguës asymptomatiques. Les données de la déclaration obligatoire de l'hépatite B aiguë, mise en place en 2003, ont confirmé le bénéfice de la vaccination. Ces données ont permis d'estimer à environ 630 cas l'incidence annuelle de l'hépatite aiguë B symptomatique au milieu des années 2000. On peut estimer que cette incidence correspond à environ 2 500-3 000 nouvelles infections annuelles.[12, 13]

## Sclérose en plaques et vaccination : pas de lien causal établi

Le profil de sécurité d'emploi des vaccins contre le VHB s'avère plus que satisfaisant, compte tenu des données de tolérance disponibles colligées durant plus de 30 ans d'utilisation, tant à l'échelon national qu'international, soit plus d'un milliard de doses administrées.
Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, une rougeur ou un œdème au point d'injection (3 à 10 % des cas) et des réactions systémiques à type de fièvre ne dépassant pas 38 °C, fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1 à 6 % des cas). Toutes ces réactions disparaissent spontanément au bout de 1 à 3 jours.[14, 15] Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas (fréquence estimée à 1 cas sur 600 000 doses administrées).[14]
Dans les années 1990, ont été notifiés en France des cas d'atteintes neurologiques démyélinisantes évoquant des poussées de sclérose en plaques chez des sujets vaccinés contre le VHB. En conséquence, l'Agence du médicament a initié en juin 1994 une enquête nationale de pharmacovigilance dont l'objectif initial était d'assurer le suivi des atteintes neurologiques avec une extension en 1999 à celui des affections auto-immunes et des atteintes hématologiques et, en 2002, au suivi des scléroses latérales amyotrophiques. Ainsi, depuis 1994, ces différents affections ont fait l'objet d'un examen continu par la Commission nationale de pharmacovigilance, fondée sur l'analyse >>>

| PERSONNES À RISQUE D'EXPOSITION AU VHB CIBLÉES PAR LA VACCINATION, EN FRANCE |
|---|
| Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques |
| Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples |
| Usagers de drogues parentérales |
| Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie VHB (séjours fréquents ou prolongés) |
| Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie |
| Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) ; à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé*, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les thanatopracteurs, les tatoueurs… |
| Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux…) |
| Patients candidats à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules |
| Personnes de l'entourage d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit) |
| Partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs |
| Personnes détenues qui peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exposition au VHB |
| Personnes vivant avec le VIH |
| **Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier** |
| Enfants et adolescents accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées |
| Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité |
| Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs (sérovaccination à la naissance) |

**Tableau 2.** VHB : virus de l'hépatite B. * La vaccination est obligatoire pour le personnel des établissements de santé et « seulement » recommandée pour les libéraux.

| SCHÉMAS VACCINAUX |
|---|
| **Le schéma vaccinal standard comporte 3 doses : 2 doses à 1 mois d'intervalle et une 3e dose 6 à 12 mois après la première dose** |
| Nourrissons |
| Vaccination dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Hæmophilus influenzæ* de type b, grâce à l'utilisation d'un vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB) aux âges de 2, 4 et 11 mois selon le nouveau calendrier vaccinal. Respecter un intervalle d'au moins 1 mois entre la 1re et la 2e injection et un intervalle d'au moins 6 mois entre la 2e et la 3e injection pour le vaccin hexavalent. Au-delà des 3 injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières. |
| Adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés |
| Vaccination en suivant :<br>– soit le schéma classique à 3 doses *(v. supra)* ;<br>– soit un schéma à 2 doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B 20 µg ou GenHevac B Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses, et en l'absence de risque élevé d'infection par le VHB dans les 6 mois qui séparent les 2 injections. |
| Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs |
| Vaccination faite impérativement à la naissance, selon un schéma en 3 injections (1 dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO 5 µg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par injection intramusculaire). |
| Prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg |
| Schéma à 4 doses (1 dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) recommandé |
| **Dans certains cas particuliers, chez des adultes non préalablement vaccinés et sans marqueur de l'hépatite B et devant être rapidement protégés** (départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémicité, personnes placées sous main de justice, patients en attente de transplantation d'organe solide et, à titre exceptionnel, les étudiants des écoles médicales et paramédicales et professionnels visés par les arrêtés du 6 mars 2007 [l'arrêté du 2 août 2013 a remplacé l'arrêté du 6 mars 2007, avec la circulaire du 24 janvier 2014] et du 15 mars 1991).<br>Schéma accéléré : la vaccination est faite avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication, incluant 3 doses en 3 semaines et une 4e dose 1 an plus tard : J0, J7, J21 avec Engerix B 20 µg et J0, J10, J21 avec GenHevac B Pasteur 20 µg.<br>**Le rappel à 1 an est indispensable pour assurer la protection à long terme.** |

Tableau 3. AMM : autorisation de mise sur le marché ; VHB : virus de l'hépatite B.

des notifications spontanées et des résultats des études internationales cas-témoins entreprises pour l'évaluation de ces risques potentiels identifiés. Ces évaluations de la Commission de pharmacovigilance et une nouvelle évaluation, actualisée, des notifications spontanées et des études internationales publiées disponibles en septembre 2011 n'ont permis ni de confirmer les signaux identifiés depuis 1994 ni d'établir un lien causal entre les événements indésirables ciblés dans le cadre de l'enquête et la vaccination contre le VHB.[16]

Alors que les notifications de cas de maladies démyélinisantes associées à la vaccination contre l'hépatite B sont devenues très rares, certains tentent de lier la survenue de manifestations cliniques de type douleurs musculaires et fatigue chronique à cette vaccination et à l'aluminium contenu dans les vaccins. Parmi les 496 cas de myofasciite à macrophages colligés par l'Agence du médicament, plus de 70 % avaient reçu un vaccin contenant la valence hépatite B.[17] Ce pourcentage très élevé n'est ni surprenant ni évocateur d'une association, dans la mesure où la myofasciite à macrophages est une lésion anatomo-pathologique consécutive à une vaccination contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Il faut souligner l'absence de groupe témoin dans ces études, ce qui ne permet pas d'établir de lien de causalité. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) dans un rapport récent a estimé *« que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices-risques »*.

Au total, alors que les discussions relatives à la sécurité des vaccins contre l'hépatite B restent cantonnées à la France, aucune donnée scientifique ne vient confirmer le lien entre cette vaccination et les effets indésirables allégués.

## Schémas vaccinaux chez le nourrisson et l'enfant

La vaccination des nourrissons est recommandée dès l'âge de 2 mois, en même temps que la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Hæmophilus influenzæ* de type b, grâce à l'utilisation du vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-HB). Selon le nouveau calendrier vaccinal, les injections ont lieu aux âges de 2, 4 et 11 mois. En Guyane et à Mayotte où le niveau de prévalence du portage de l'antigène HBs est intermédiaire, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée dès la naissance. Les 2 doses suivantes sont administrées à l'âge de 2 et 11 mois.

Si le vaccin hexavalent n'est pas utilisé chez le nourrisson ou si la vaccination est réalisée dans le cadre du rattrapage chez l'enfant jusqu'à l'âge de 11 ans, le schéma vaccinal recommandé comporte 3 doses, les deux premières étant espacées d'un mois et la troisième administrée 5 mois après la deuxième dose.

Après une vaccination à 3 doses, aucun rappel n'est recommandé, sauf situation particulière.

Une vaccination de rattrapage des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus est recommandée. >>>

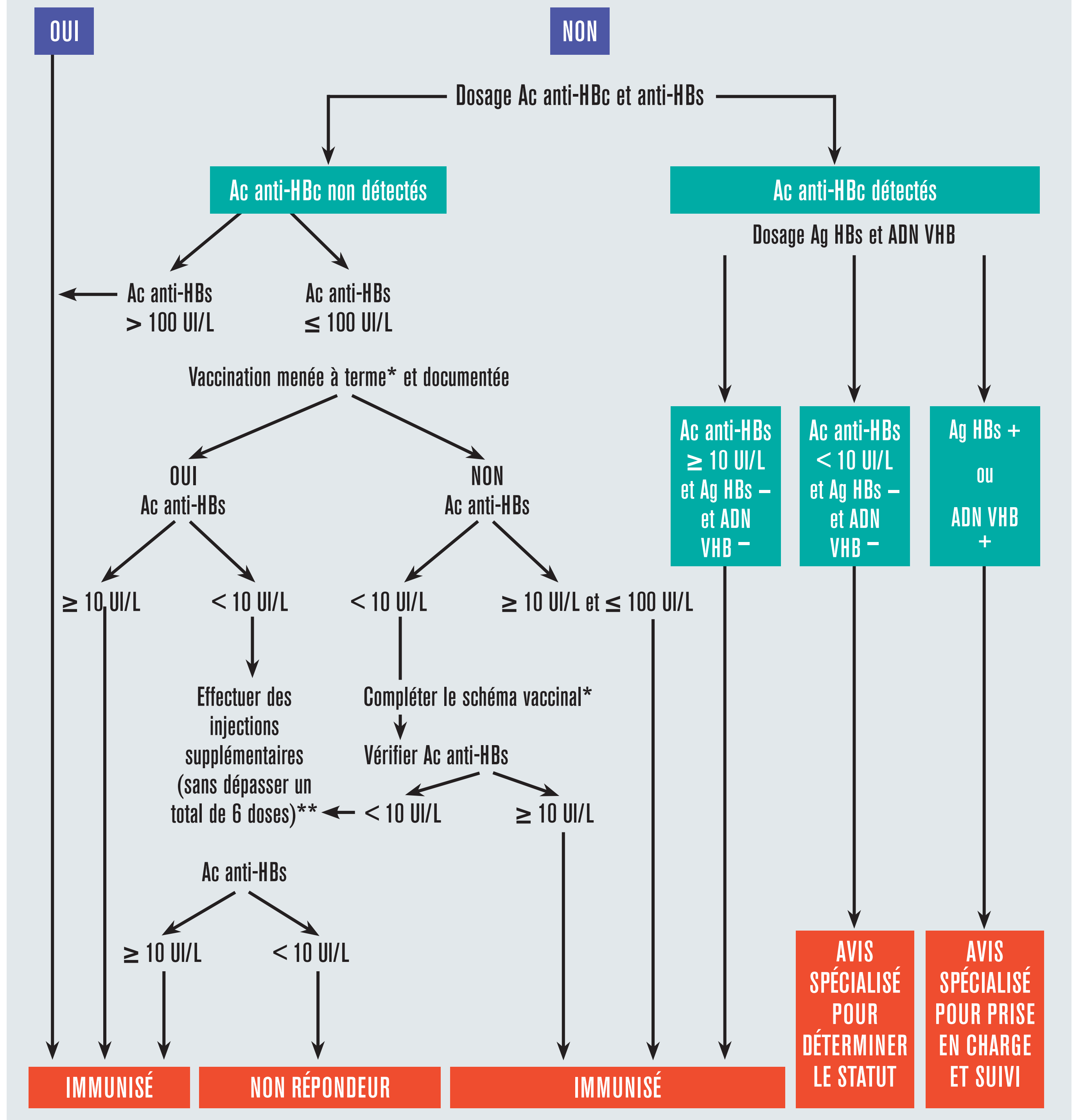



**Figure.** MODALITÉS DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ CHEZ LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ SELON L'ARRÊTÉ DU 2 AOÛT 2013
Ac : anticorps ; Ag : antigène ; VHB : virus de l'hépatite B
* Selon le calendrier vaccinal, ** sauf cas particulier : voir texte.

| CONDUITE À TENIR SI UN PROFESSIONNEL POUR QUI LA VACCINATION EST RECOMMANDÉE A UN TITRE D'ANTICORPS ANTI-HBS INFÉRIEUR À 10 UI/L APRÈS AVOIR REÇU UN SCHÉMA COMPLET DE VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B |
|---|
| 1. Une dose additionnelle de vaccin contre le VHB est injectée. Un dosage des Ac anti-HBs est effectué 1 à 2 mois après cette injection |
| 2. Si, à l'issue du dosage mentionnée en 1, le taux d'Ac anti-HBs est supérieur à 10 UI/L, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire |
| 3. Si, à l'issue du dosage mentionnée en 1, le taux d'Ac anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/L, une dose additionnelle de vaccin contre l'hépatite B est injectée. Un dosage des Ac anti-HBs est effectué 1 à 2 mois suivant cette injection. Les injections vaccinales peuvent être ainsi répétées jusqu'à l'obtention d'un taux d'Ac anti-HBs supérieur à 10 UI/L, sans dépasser un total de 6 injections. Un dosage des Ac anti-HBs est effectué 1 à 2 mois suivant la dernière injection |
| 4. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu 6 doses ou plus en vertu d'un schéma vaccinal précédemment en vigueur, le médecin du travail ou le médecin traitant détermine s'il y a lieu de prescrire l'injection d'une dose de vaccin supplémentaire. Dans l'affirmative, un dosage des Ac anti-HBs est effectué 1 à 2 mois suivant cette injection |
| 5. Si, à l'issue du dosage mentionné en 3 et 4, le taux d'Ac anti-HBs est supérieur à 10 UI/L, les personnes concernées sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B sans qu'il y ait lieu de réaliser de dosage sérologique ultérieur ou d'injection vaccinale supplémentaire. Si le taux d'Ac anti-HBs est inférieur à 10 UI/L, elles sont considérées comme « non répondeuses » à la vaccination et non immunisées contre l'hépatite B. Un suivi au moins annuel des marqueurs sériques du VHB est recommandé. |

**Tableau 4.** Ac : anticorps ; VHB : virus de l'hépatite B.

**a.** Arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné (modifié par l'arrêté du 29 mars 2005, intégration des services d'incendie et de secours).
**b.** Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.

Celle-ci peut être effectuée soit avec le schéma classique (0, 1, 6 mois), soit avec un schéma simplifié à 2 doses espacées de 6 mois, sous réserve d'un faible risque de contamination entre les 2 doses et de l'utilisation d'un vaccin dosé à 20 µg (Engerix B 20 µg ou GenHevac B Pasteur 20 µg).
Les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs doivent être vaccinés dès la naissance avec un vaccin autre que HBVAXPRO 5 µg ; le vaccin est associé à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI par voie intramusculaire). Un schéma à 4 doses est recommandé chez les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. L'efficacité de ces mesures de prévention doit être évaluée par la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-HBs, à partir de l'âge de 9 mois, préférentiellement 1 à 4 mois après la dernière dose vaccinale **(tableau 3)**.

## Soignants : quelle obligation ?

La vaccination des soignants contre le virus de l'hépatite B a été recommandée dès la mise sur le marché du vaccin, pour les protéger et prévenir la transmission soignant-soigné. Recommandée dès 1982, la vaccination devient obligatoire par la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 : *« Toute personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins*[a]*, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B »* (art. L311-4 du code de santé publique). Cette formulation, simple en apparence, impose deux réflexions :
– l'évaluation des risques chez les professionnels. La vaccination n'est obligatoire que pour les personnes concernées par le risque d'accident exposant au sang.[18] Le médecin du travail évalue si l'exposition au risque du professionnel la justifie. En revanche, à l'entrée dans le cursus, l'obligation concerne *« tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé […] »*[b] ;
– les modalités de l'immunisation. Si, en 1991, seule une vaccination à jour était exigée, il est rapidement apparu que, bien que le vaccin contre le VHB soit très efficace, cela ne suffisait pas. L'efficacité de la vaccination, estimée par l'apparition d'anticorps anti-HBs à un titre supérieur à 10 UI/L, décroît avec l'âge. C'est pourquoi, un contrôle de la réponse immunitaire est exigé depuis 1998, avec des évolutions successives :[18] contrôle restreint aux personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, puis à celles vaccinées après l'âge de 13 ans, qui réalisent des gestes invasifs.[c]
Dans son rapport sur la prévention de la transmission soignant-soigné, le HCSP[19] a constaté que, parmi les soignants impliqués dans des transmissions du VHB soignant-soigné, certains avaient été vaccinés alors qu'ils étaient porteurs d'une infection chronique[20, 21] et qu'il existait des échecs de la vaccination, même faite dans l'enfance. Cela a conduit le HCSP à préciser que le seul fait d'être vacciné, même avant l'âge de 13 ans, ne pouvait être considéré comme suffisant pour dispenser d'une vérification du titre des anticorps anti-HBs, voire de la recherche d'une infection par le VHB. Ce rapport a conduit à une modification de la réglementation, qui impose désormais la vérification de l'immunisation et de l'absence d'infection par le VHB pour les étudiants et personnels de santé relevant de la vaccination obligatoire.[d]
En pratique, si les personnes ont un titre d'anticorps anti-HBs supérieur à 100 UI/L, elles sont considérées comme immunisées, même en l'absence de documentation d'une vaccination antérieure **(v. figure)**.
Chez celles dont le titre des anticorps anti-HBs est inférieur à 100 UI/L, la conduite dépend : en l'absence d'anticorps anti-HBc détectable, de l'existence ou non d'une vaccination anti-VHB menée à terme et documentée et du titre d'anticorps anti-HBs (< ou ≥ 10 UI/L) ; et en présence d'anticorps anti-HBc détectable, du caractère (ancien, aigu ou chronique) de l'infection. En cas d'infection chronique par le VHB, le risque potentiel

| SCHÉMAS VACCINAUX PARTICULIERS POUR LES GROUPES À RISQUE DE MAUVAISE RÉPONSE SÉROLOGIQUE | | |
|---|---|---|
| **Groupes de personnes à risque** | **Schéma proposé** | **Taux de séroconversion publiés** |
| Maladie chronique du foie sans cirrhose ou avec consommation excessive d'alcool | Double dose à M0, M1, M2, M6 ou double vaccination VHA - VHB | 74-75 %<br>60 % |
| Cirrhose | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 42 % |
| Insuffisance rénale et dialyse | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 77,5- 89,5 % |
| Transplantation d'organe solide | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 23- 36 % |
| Avant transplantation d'organe solide | Simple dose en accéléré à J0, J7, J21 | - |
| Infection à VIH | Double dose à M0, M1, M2, M6 | 82 % |
| Observance faible | Simple dose en accéléré à J0, J7 ou J10, J21 | |

**Tableau 5.** VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

d'une transmission soignant-soigné doit être évalué, ce qui peut conduire à une restriction d'activité pour les gestes les plus à risque. Le détail de la conduite pratique est résumé dans le tableau 4.

En ce qui concerne le personnel ou les étudiants qui ne répondent pas à la vaccination (malgré les doses additionnelles), [e] ils peuvent être maintenus en activité ou admis en formation, mais doivent bénéficier d'une surveillance au moins annuelle des marqueurs sériques du VHB.

Du fait du caractère obligatoire de cette vaccination, un refus du vaccin peut conduire à l'inaptitude d'un professionnel ou à l'impossibilité de s'inscrire dans la filière choisie pour un étudiant. Une instruction récente (DGS/RI1/RI2/2014/21 du 21 janvier 2014) souligne, en effet, qu'il est impossible de *« déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B pour les élèves ou étudiants souhaitant s'engager dans des formations médicales, pharmaceutiques et paramédicales* […] » et qu'il en est de même en cas de contre-indication à la vaccination. Pour les professionnels en poste, le médecin du travail apprécie le caractère temporaire ou non de la contre-indication et l'exposition au risque de contamination au regard des actes réalisés dans le cadre de leur activité professionnelle. Il détermine, s'il y a lieu, de proposer un changement d'affectation.

## Certaines maladies chroniques influencent la réponse vaccinale

Certaines comorbidités peuvent diminuer la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation de schémas particuliers. Le médecin en charge du patient doit apprécier individuellement ce risque éventuel et adapter le schéma vaccinal, selon les indications synthétisées dans le tableau 5.

### MALADIE CHRONIQUE DU FOIE AVEC OU SANS CIRRHOSE

Dans cette situation, en particulier en cas de cirrhose, un schéma renforcé (4 doubles doses à M0, M1, M2, M6) doit être privilégié.[22, 23]

### INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET DIALYSE

Toutes les personnes ayant une insuffisance rénale chronique sans marqueur sérologique du VHB doivent être vaccinées. Chez ces patients, le taux de réponse est plus faible que dans la population générale.[24] Un schéma renforcé (4 doubles doses à M0, M1, M2, M6) permet d'obtenir une séroprotection plus élevée que le schéma classique.[25, 26] Le schéma renforcé est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique en attente de dialyse ou en dialyse. Ensuite, un suivi régulier du titre des anticorps anti-HBs est recommandé, compte tenu de la décroissance plus rapide du titre des anticorps chez ces personnes (près de 40 % des répondeurs ont des anti-HBs indétectables 1 à 3 ans après la vaccination),[27] et une injection de rappel est faite si nécessaire.

### PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

La vaccination contre le VHB est recommandée pour tous les enfants et adultes vivant avec le VIH et n'ayant pas de marqueur sérologique du VHB. Le schéma renforcé (4 doubles doses par voie intramusculaire) est recommandé pour les adultes infectés par le VIH non préalablement vaccinés. Un contrôle sérologique annuel (anticorps anti-HBs chez les répondeurs et AgHBs/anticorps anti-HBc/anticorps anti-HBs chez les non-répondeurs) doit être réalisé, et une injection de rappel doit être faite chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/L. Dans ce cas, en l'absence de réponse anamnésique, une vaccination par 2 doses de vaccin est proposée.

### TRANSPLANTATION D'ORGANE OU GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Le taux de réponse est particulièrement bas chez les personnes transplantées rénales ou hépatiques. La vaccination doit donc être envisagée avant la transplantation. Chez les patients ayant eu une transplantation d'organe, et >>>

**c.** Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique (abrogé).
**d.** Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
**e.** Circulaire du 21 janvier 2014 relative aux modalités d'application de l'arrêté du 2 août 2013.

non immunisés, la vaccination est recommandée chez les patients ; elle doit être réalisée à partir du 6e mois suivant la transplantation avec un schéma renforcé (4 doubles doses).[28] Si le taux d'anticorps anti-HBs, mesuré 1 mois après la fin du schéma vaccinal, est inférieur à 10 UI/L, il est recommandé d'administrer 1 ou 2 injections supplémentaires à double dose, à 1 mois d'intervalle, en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire.[28]
Les personnes ayant reçu des cellules souches hématopoïétiques et étant exposées au risque d'infection par le VHB doivent être vaccinées par un schéma à 4 doses (M6, M7, M8 et rappel à M18 après la greffe).[29]

#### IMMUNOSUPPRESSEURS, BIOTHÉRAPIE ET/OU CORTICOTHÉRAPIE POUR UNE MALADIE AUTO-IMMUNE OU INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

Même si la vaccination contre l'hépatite B peut répondre aux mêmes indications et modalités que dans la population générale, il convient d'envisager cette vaccination assez largement chez les personnes sans marqueur sérologique VHB qui peuvent être soumises à des facteurs de risque d'exposition au VHB et qui resteront, pour la plupart, sous traitement immunosuppresseur au long cours.

#### USAGERS DE DROGUES INTRAVEINEUSES

Il a été montré dans cette population qu'un schéma de vaccination accéléré était associé à un taux plus élevé de réalisation complète et de séroprotection à 6 mois.[30] Un schéma accéléré à J0, J7, J21 avec Engerix B 20 µg et J0, J10, J21 avec GenHevac B Pasteur 20 µg pourrait être proposé dans les situations où l'observance de l'injection à M6 serait plus faible. Un rappel à 1 an est important pour assurer la réponse à long terme.

### Que faire en cas de non-réponse ?

Un contrôle de l'immunité après vaccination est recommandé pour :
– les personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques ;
– les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux…) ;
– les candidats à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
– les partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ;
– les personnes ayant un facteur de non-réponse à la vaccination.

La non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B est définie par un titre d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 UI/L 1 à 2 mois après la dernière injection du schéma vaccinal (M6).
En pareille situation, il est recommandé d'administrer 1 à 3 doses additionnelles de vaccin jusqu'à obtenir ce titre protecteur, sans dépasser un total de 6 injections. En pratique, il est fréquent que des sujets soient considérés comme non répondeurs sur la base d'un titre faible d'anticorps anti-HBs déterminé très à distance de la dernière injection du schéma vaccinal. L'obtention d'une réponse anamnestique par simple injection d'une dose de 20 µg de vaccin permet de redresser un diagnostic erroné de non-réponse.

### Cas particulier du profil « anticorps anti-HBc positif isolé »

Ce type de profil sérologique, caractérisé par la présence d'anticorps anti-HBc en l'absence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBs, peut correspondre à différentes situations : de rares faux positifs dans la détection des anticorps anti-HBc, une situation transitoire précédant l'apparition des anticorps anti-HBs (phase « transitionnelle »), une guérison d'une hépatite B associée à des titres indétectables d'anticorps anti-HBs, plus rarement une hépatite B occulte qu'elle soit liée ou non à un antigène HBs mutant. Il s'observe plus fréquemment dans certains contextes, comme une hépatite chronique C, une immunodépression ou une infection par le VIH. Chez les personnes originaires de pays de forte endémicité pour l'hépatite B, ce profil correspond le plus souvent à la guérison d'une hépatite B contractée dans la petite enfance, expliquant, très à distance de l'infection, la perte des anticorps anti-HBs.
Il est recommandé de faire une injection de rappel chez les personnes ayant un tel profil. Cette injection peut permettre de distinguer les patients qui sont en phase « transitionnelle » ou qui ont guéri d'une hépatite B (qui répondront à cette injection de rappel par l'apparition d'anticorps anti-HBs) des autres situations. En l'absence de réponse anamnestique à cette injection vaccinale, il est recommandé chez les sujets à risque, les personnes immunodéprimées ou exposées à des traitements immunosuppresseurs et celles vivant avec le VIH de se faire vacciner en utilisant le schéma complet classique (M0, M1, M6), même s'il n'y a pas actuellement de données démontrant le bénéfice clinique d'une telle attitude.

### CONCLUSION

Le vaccin contre l'hépatite B a montré son efficacité et son innocuité. Chez le nourrisson, la couverture vaccinale est en très nette augmentation depuis 2008, mais ses taux varient selon les régions. Le rattrapage chez les enfants et des adolescents est très insuffisant. Dans les populations exposées à un risque élevé d'infection virale B, les taux de couverture vaccinale restent mal évalués, mais sont globalement insuffisants. L'obligation de vaccination contre le VHB des professionnels de santé depuis 1991 a été associée à la quasi-disparition des hépatites B professionnelles. Cependant, la persistance de la circulation du virus et les taux de couverture vaccinale insuffisants justifient la poursuite de la politique de vaccination chez les professionnels de santé et le recueil d'une preuve d'immunisation.

**RÉFÉRENCES**

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:196-204.
2. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004;351:2832-8.
3. Bruce M, Bruden DJ, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30 year follow-up study and response to a booster dose (abstract). Hepatology 2013;58:300A.
4. Fitz Simmons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Vaccine 2013;31:584-90.
5. Spradling PR, Xing J, Williams R, et al. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. Clin Vaccine Immunol 2013;20:559-61.
6. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebd 2013;14-15:131-57. http://www.invs.sante.fr
7. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, et al. Vaccination coverage of health care personnel working in health care facilities in France: results of a national survey, 2009. Vaccine 2012;30:4648-54.
8. Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud JB, et al. Vaccine coverage of healthcare students in hospitals of the Paris region in 2009: the Studyvax survey. Vaccine 2013;31:2835-8.
9. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. JAMA 2013;310:974-6.
10. Stroffolini T, Guadagnino T, Rapicetta M, et al. The impact of a vaccination campaign against hepatitis B on the further decrease of hepatitis B virus infection in a southern Italian town over 14 years. Eur J Intern Med 2012;23:190-2.
11. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. Vaccine 2007;25:8726-31.
12. Antona D, Couturier E, Larsen C. Epidemiology of viral hepatitis in France. Rev Prat 2011;61:25-7, 30-2.
13. Brouard C, Bousquet V, Léon L, et al. Incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique en France en 2010, enquête LaboHep 2010. Bull Epidemiol Hebd 2013;19:201-13.
14. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control. Update vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. MMWR 1996;45 (RR-12):1-35.
15. Hepatitis B vaccines WHO position paper, 2009. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:405-20.
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Procès-verbal de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011 relatif à l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre l'hépatite B. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf
17. Haut Conseil de la santé publique. Aluminium et vaccins. Rapport du 11 juillet 2013. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130711_aluminiumetvaccins.pdf
18. CSHPF. Avis du Comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B. Séances du 17 et du 23 juin 1998.
19. Haut Conseil de santé publique. Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes. Juin 2011. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20110614_trstsevirushema.pdf
20. Laurenson IF, Jones DG, Hallam NF, Saunders CJP, Fraser DM, Carman WF. Transmission of hepatitis B virus from a vaccinated healthcare worker. J Hosp Infect 2007;66:393-4.
21. Poujol I, Floret N, Servant Delmas A, et al. Hepatitis B virus transmission from a nurse to a patient, France, 2005. Euro Surveill 2008;13:pii 18877.
22. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. J Viral Hepat 2001;8:372-6.
23. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. Dig Dis Sci 1988;33:263-9.
24. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: a meta-analysis of current literature. Vaccine 2010;28:3773-7.
25. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. The epidemiology of hepatitis B in Spain. Med Clin (Barc) 1990;95:470-5.
26. Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC. Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. Vaccine 1997;15:1353-7.
27. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Hepatitis B and dialysis. Nephrology (Carlton) 2010;15:137-45.
28. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. J Hepatol 2011;55:474-82.
29. Rapport du 25 mai 2012 du Haut Conseil de la santé publique relatif au programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20120525_ameriopolvaccinale.pdf
30. Hwang LY, Grimes CZ, Tran TQ, et al. Accelerated hepatitis B vaccination schedule among drug users: a randomized controlled trial. J Infect Dis 2010;202:1500-9.

**RÉSUMÉ VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B : OÙ EN EST-ON ?**

Le vaccin contre l'hépatite B a montré son efficacité et son innocuité. En particulier, 15 ans après l'alerte initiale, la suspicion d'un lien entre ce vaccin et la survenue de maladies démyélinisantes n'a pas été confirmée aux termes de nombreuses études indépendantes. La stratégie de vaccination contre l'hépatite B adoptée en France au début des années 1990 (vaccination des nourrissons, rattrapage des enfants et des adolescents, vaccination des populations à risque de contamination) reste adaptée à la situation épidémiologique actuelle. Chez le nourrisson, la couverture vaccinale est en très nette augmentation depuis 2008, mais ses taux varient selon les régions. Le rattrapage des enfants et des adolescents est très insuffisant. Dans les populations exposées à un risque élevé d'infection virale B, les taux de couverture vaccinale restent mal évalués, mais sont globalement insuffisants. L'obligation de vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) des professionnels de santé depuis 1991 a été associée à la quasi-disparition des hépatites B professionnelles. Cependant : (a) la persistance de la circulation du virus et donc la persistance du risque de transmission soignant-soigné et soigné-soignant, et (b) les taux de couverture vaccinale insuffisants justifient la poursuite de la politique de vaccination chez les professionnels de santé et le recueil d'une preuve d'immunisation. Certaines comorbidités diminuent la probabilité et l'intensité de la réponse à la vaccination, justifiant l'utilisation des schémas particuliers. Le médecin référent doit apprécier individuellement ce risque éventuel de moindre efficacité et adapter le schéma vaccinal en conséquence. Entre 2007 et 2012, plus de 200 patients ont eu une transplantation hépatique en lien avec une infection par le VHB (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, hépatite fulminante). Beaucoup de ces transplantations auraient pu être évitées grâce à la vaccination et les greffons proposés à d'autres patients.

**SUMMARY VACCINATION AGAINST HEPATITIS B: WHAT'S UP?**

The vaccination against hepatitis B has been shown to be effective and safe. 15 years after a scare suggesting a relationship between the HBV vaccine and the development of demyelinating diseases, studies have not confirmed this suspected link. The french HBV vaccination strategy in effect since the 1990's (vaccination of newborns, a catch-up campaign in children and adolescents and vaccination of high risk populations) is well adapted to the existing epidemiological situation. Vaccination coverage in newborns has increased significantly since 2008. Catch-up of children and adolescents is insufficient. The very limited data on vaccination coverage in populations at high risk of HBV suggests that coverage is largely insufficient. The mandatory vaccination of healthcare workers since 1991 has nearly completely eradicated worksite HBV. Nevertheless: persistent circulation of the virus and the risk of healthcare worker-patient transmission, and insufficient coverage justifies continued vaccination and mandatory proof of immunization. Specific vaccination protocols are needed because certain co-morbidities can reduce the probability and strength of the response to the vaccine. The physician should evaluate this risk case-by-case and adapt the vaccination protocol accordingly. Between 2007 and 2012, more than 200 patients have undergone liver transplantation associated with HBV (cirrhosis, hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis). Many of these transplantations could have been avoided thanks to vaccination, and these grafts could have been proposed to other patients.

**Syndrome des jambes sans repos.** Une seule question permettrait de porter le diagnostic de cette affection qui concernerait 10 % de la population, avec des répercussions importantes sur la qualité de vie et une possible augmentation de la mortalité.

# Le syndrome des jambes sans repos : fréquent et handicapant

**ÉLISABETH RUPPERT, MARC BATAILLARD, PATRICE BOURGIN**
Centre des troubles du sommeil. Centre international de recherche en chronosomnologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, France. Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, équipe 9 « Lumière, rythmes circadiens, homéostasie du sommeil et neuropsychiatrie », CNRS, UPR 3212, Strasbourg, France.
elisabeth.ruppert@chru-strasbourg.fr
marc.bataillard@chru-strasbourg.fr
pbourgin@unistra.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Le terme « syndrome des jambes sans repos » fut initialement introduit en 1945 par un neurologue et chirurgien suédois, Karl Axel Ekbom. Cette entité clinique fut, semble-t-il, d'abord décrite par le médecin anglais Sir Thomas Willis, en 1672. Aussi, cette affection est également connue sous le terme de maladie de Willis-Ekbom. Bien que parfaitement définie sur le plan clinique, son existence fut longtemps considérée comme douteuse et elle fut rattachée à des troubles circulatoires veineux ou à des troubles névrotiques. Des critères diagnostiques précis furent établis au niveau international par le Groupe international d'étude du syndrome des jambes sans repos (IRLSSG).[1] Ces critères ont permis de réaliser des études épidémiologiques plus précises. La prévalence de ce syndrome est importante, estimée à environ 10 % dans les populations occidentales.[2] Une notion nouvelle est que le syndrome des jambes sans repos pourrait être associé non seulement à une diminution de la qualité de vie mais aussi à une augmentation de la mortalité,[3] peut-être par le biais de la survenue de maladies cardiovasculaires.[4] Il est donc indispensable de savoir porter le diagnostic chez ces patients afin de leur proposer une solution thérapeutique.

## Un diagnostic purement clinique

Le syndrome des jambes sans repos (aussi appelé syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil) est une affection sensitivomotrice dont le diagnostic est purement clinique (*v.* tableau). Les patients décrivent un besoin impérieux de bouger les membres inférieurs et le mouvement permet de soulager complètement ou au moins temporairement la gêne ressentie dans les jambes. La symptomatologie survient durant l'inactivité ou au repos. Il est observé une nette fluctuation des symptômes au cours du nycthémère avec une aggravation vespérale des impatiences dont l'intensité maximale a lieu le soir ou la nuit chez des patients pouvant être indemnes de symptômes pendant la journée. Dans certaines formes particulièrement sévères, l'amélioration des symptômes par le mouvement et leur majoration vespérale peuvent manquer, toutefois ces caractéristiques doivent avoir été présentes au cours d'épisodes antérieurs.

### UNE SEULE QUESTION

Récemment, une seule question a été proposée pour faire le diagnostic du syndrome des jambes sans repos avec une excellente sensibilité et spécificité : *« Quand vous essayez de vous relaxer le soir ou de dormir la nuit, avez-vous déjà eu des sensations désagréables, d'agitation dans vos jambes qui peuvent être soulagées par la marche ou le mouvement ? »*[5] Les patients décrivent une sensation d'inconfort provenant de la profondeur des jambes, comme s'il existait un mouvement à l'intérieur des membres. Les analogies utilisées pour décrire ce phénomène sont variées : décharges électriques, brûlures, picotements, bouillonnement, impression de reptation, arrachement, démangeaisons…[6] Ces sensations sont généralement présentes mais le besoin impérieux de bouger les jambes peut exister seul. Les membres supérieurs peuvent être plus rarement atteints. Une insomnie à l'endormissement ou des éveils nocturnes sont fréquemment associés aux formes sévères (*v.* figure). Dans 80 % des cas le syndrome des jambes sans repos est associé à un syndrome des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil ; il s'agit de mouvements répétitifs stéréotypés des membres inférieurs à type d'extension du gros orteil, de flexion de la cheville et du genou, survenant pendant le sommeil et s'accompagnant ou non d'un micro-éveil. Cependant le syndrome des mouvements périodiques peut évoluer sans celui des jambes sans repos, isolément ou dans le cadre d'autres affections neurologiques. Curieusement, il est souvent confondu avec le syndrome des jambes sans repos alors que celui-ci ne correspond qu'à la symptomatologie sensitivomotrice de veille précédemment décrite.

### FORMES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

Dans les formes primaires, le syndrome des jambes sans repos se manifeste avant l'âge de 45 ans et il existe une forte composante familiale. Une forme particulière est celle de l'enfant, sans doute >>>

sous-diagnostiquée. Les symptômes débutent avant l'âge de 10 ans. Les signes sont les mêmes que chez l'adulte. Les manifestations sensitives sont décrites par l'enfant avec les mots de son âge et sont donc souvent difficiles à diagnostiquer. On peut également rencontrer une agitation vespérale et même une opposition au coucher. Le syndrome des jambes sans repos peut être confondu avec des douleurs de croissance. Une association avec un trouble de déficit de l'attention-hyperactivité est fréquente.[7]
Dans les formes secondaires, on note un début plus tardif et une association à d'autres pathologies. De façon frappante celles-ci sont associées à un déficit en fer (anémie déjà reconnue par Ekbom, grossesse, insuffisance rénale), mais aussi à une hypoxie chronique (affection broncho-pulmonaire chronique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil)[4] ou surviennent dans les suites d'un accident vasculaire cérébral.[8] D'autres associations sont reconnues : polyneuropathies, affections rhumatismales inflammatoires, sclérose en plaques, maladie de Crohn et maladie cœliaque. Plusieurs types de médicaments peuvent déclencher ou aggraver un syndrome des jambes sans repos, comme les antidépresseurs, les neuroleptiques, le lithium et les antihistaminiques.[4]

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES UTILES

Le diagnostic de syndrome des jambes sans repos est clinique et doit se conformer aux critères de l'IRLSSG. De façon systématique un bilan martial est préconisé avec au minimum un dosage de la ferritine.[9, 10] Cependant, cette dernière étant augmentée dans de nombreuses conditions sans lien avec les réserves en fer, le coefficient de la saturation de la transferrine (CST) semble être un marqueur plus fiable. Devant des cas atypiques ou s'il existe un doute concernant une association avec une autre pathologie du sommeil, un enregistrement polysomnographique doit être réalisé dans un centre du sommeil. Cet examen peut montrer un fractionnement du sommeil avec une augmentation du nombre de micro-éveils et un syndrome des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil **(v. figure)**.
Ces éléments, s'ils sont fréquemment rencontrés au cours du syndrome des jambes sans repos, ne sont cependant ni pathognomoniques ni nécessaires pour poser le diagnostic. Le test d'immobilisation suggérée permet de quantifier l'importance des impatiences ressenties par le patient. Il est réalisé au laboratoire peu avant l'endormissement, couplé à un enregistrement de l'activité musculaire des jambiers antérieurs chez un patient allongé dans le calme avec la consigne de rester immobile. Il lui est demandé toutes les 5 minutes durant une heure d'évaluer sur une échelle analogique la gêne ressentie. Ce test est surtout utilisé dans le cadre de protocoles de recherche. En pratique clinique, il est recommandé de quantifier la sévérité du syndrome par une échelle établie par l'IRLSSG.[9]

## Une physiopathologie mal connue

Les hypothèses actuelles découlent des constatations cliniques.
**Facteurs génétiques.** Près de 60 % des patients ayant une forme précoce de syndrome des jambes sans repos ont des antécédents familiaux de ce type. Les études d'association pangénomique ont mis en évidence plusieurs locus de susceptibilité avec des polymorphismes nucléotidiques : *MEIS1, BTBD9, MAP2K5/SCOR1, PTPRD*. De façon frappante, les deux premiers variants auraient des relations avec la physiologie du fer.[4] S'il est clairement établi que des facteurs génétiques interviennent dans la physiopathologie de la maladie, le rôle des polymorphismes et gènes identifiés restent à démontrer, en particulier si leur implication s'applique uniquement à certaines formes familiales ou aussi aux autres formes, notamment sporadiques.
**Carence martiale.** Le rôle du métabolisme du fer dans la physiopathologie du syndrome des jambes sans repos a été évoqué très précocement. En effet, cette symptomatologie est rencontrée au cours de pathologies avec carence martiale *(v. supra)*. Un nombre important de patients s'améliorent sous supplémentation en fer. Enfin, les études neuropathologiques ont révélé une diminution du taux de protéines impliquées dans le transport et la régulation du fer (DMT1, ferroportine, IRP1).[4, 11]
**Atteinte dopaminergique.** Les agonistes dopaminergiques en

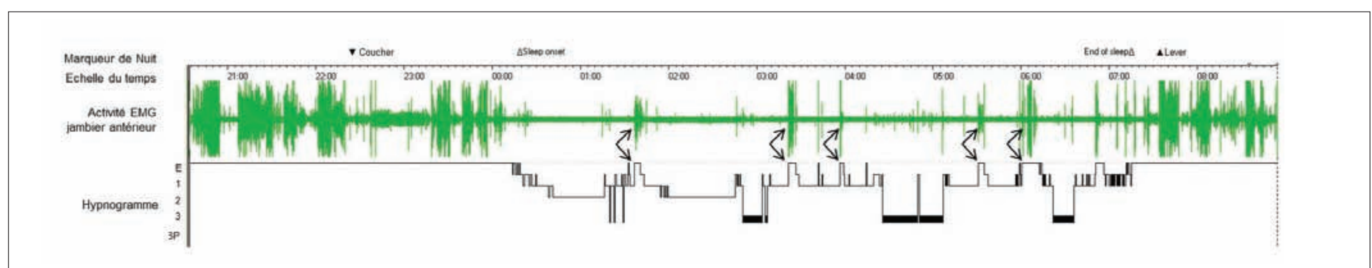



**Figure 1.** ENREGISTREMENT POLYSOMNOGRAPHIQUE. Le syndrome des jambes sans repos peut entraîner une insomnie avec retard à l'endormissement et difficultés de maintien du sommeil. Les flèches indiquent des périodes d'éveil intrasommeil en lien avec une forte augmentation de l'activité motrice (en vert) enregistrée au décours d'une polysomnographie chez une jeune patiente avec syndrome des jambes sans repos. (E : éveil, 1 : sommeil lent stade 1 ; 2 : sommeil lent stade 2 ; 3 : sommeil lent profond ; SP : sommeil paradoxal).

particulier D2 et D3 sont efficaces à faible dose dans le traitement du syndrome des jambes sans repos.[9] Cela témoigne d'un probable dysfonctionnement du système dopaminergique. Les résultats des études de neuro-imagerie n'ont pas permis de déterminer s'il existait un hypo- ou un hyperfonctionnement dopaminergique. Cette dernière hypothèse semble cependant la plus probable et il existerait une augmentation des taux de dopamine dans la fente synaptique dans le syndrome des jambes sans repos.[4, 12] Les structures impliquées ne sont pas non plus clairement identifiées : striatum ou voie diencéphalospinale impliquant une petite structure dopaminergique de l'hypothalamus dorsal (aire A11).[4, 11]

**CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU GROUPE INTERNATIONAL D'ÉTUDE DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS**

**Critères diagnostiques essentiels**

- Le patient ressent un besoin irrésistible de bouger ses jambes associé généralement à des sensations désagréables à ce niveau
- Les symptômes surviennent durant l'inactivité ou au repos
- Ils sont totalement ou partiellement soulagés par le mouvement des jambes
- Il existe une aggravation le soir ou durant la nuit

Absence d'autre cause expliquant la symptomatologie

**Autres caractéristiques cliniques fréquemment associées**

- Présence d'une histoire familiale
- Réponse thérapeutique au traitement par les agonistes dopaminergiques
- Présence d'un syndrome des mouvements périodiques des jambes
- Aggravation progressive des symptômes initialement d'évolution intermittente vers une forme continue et de sévérité accrue

Retentissement clinique sur la qualité du sommeil et/ou le fonctionnement diurne

**Tableau.** D'après la réf. 1.

## Quelle prise en charge thérapeutique ?

Le traitement non pharmacologique est souvent suffisant dans les formes légères et modérées. Il consiste en des mesures d'hygiène de sommeil avec éviction des excitants (café, thé, coca, alcool, etc.) les heures précédant le coucher. Durant les accès les patients peuvent prendre des bains froids, ou plus rarement chauds. L'utilisation de cerceaux pour éviter le contact des draps ou d'un système rafraîchissant de la literie sont d'autres « petits moyens » qui n'ont pas fait l'objet d'évaluations. Un exercice physique régulier peut s'avérer bénéfique, alors qu'une activité physique intense, en particulier le soir, peut majorer les symptômes.[9, 10]

Le traitement des causes du syndrome secondaire des jambes sans repos comprend essentiellement la correction d'une carence en fer (objectifs : ferritine ≥ 50-80 µg/L et CST ≥ 20-25 %) et la suppression des médicaments pouvant induire ou majorer le syndrome *(v. supra)*.[9, 10]

Le traitement médicamenteux est introduit chez 10 à 15 % des patients, c'est-à-dire ceux ayant une forme sévère. Les agonistes dopaminergiques à faible dose sont le traitement de première intention. Le ropinirole et le pramipexole sont utilisés par voie orale, généralement 2 à 3 heures avant le coucher. La rotigotine est utilisée en patch de 24 heures. Ces trois agonistes dopaminergiques ont l'autorisation de mise sur le marché. Les doses doivent être les plus faibles, à débuter par 0,18 mg pour le pramipexole (Sifrol), 0,25 mg pour le ropinirole (Adartrel), 1 à 2 mg pour la rotigotine (Neupro). Chez certains patients, et surtout en cas de doses élevées d'agoniste dopaminergique, on peut observer un effet paradoxal décrit sous le terme de syndrome d'augmentation. Il s'agit d'une aggravation de la symptomatologie avec un début plus précoce dans la journée des signes et leur extension à d'autres parties du corps comme les membres supérieurs. Le risque de survenue d'une aggravation paradoxale peut être diminué en utilisant de faibles doses ou des produits à demi-vie longue.[9, 10] Ce phénomène d'augmentation n'est pas réversible et nécessite une modification thérapeutique. Il faut bien sûr évaluer l'effet du traitement et les effets secondaires. La durée du traitement est imprévisible mais habituellement de longue durée. Une deuxième option est représentée par les α2δ ligands comme la gabapentine et la prégabaline.[13] Les benzodiazépines (clonazépam) et les opiacés (oxycodone, fentanyl en patch) sont réservés aux formes rebelles. De façon frappante il existe peu de phénomènes d'accoutumance dans cette indication.[10] En ce qui concerne les agonistes dopaminergiques, il convient de mettre en balance les effets secondaires peu fréquents (dysrégulation thymique) *versus* ce que l'on commence à connaître sur la mortalité du syndrome des jambes sans repos à long terme, sans doute par le biais de la pathologie cardiovasculaire. La Haute Autorité de santé ne recommande Neupro et Sifrol que dans les formes très sévères ; cela est en contradiction avec les recommandations des sociétés savantes internationales.

## CONCLUSION

Le syndrome des jambes sans repos est une entité clinique réelle, dont la prévalence est élevée. Il retentit sur la qualité de vie des patients mais aussi sur leur santé physique. La physiopathologie commence à être mieux connue et des solutions thérapeutiques existent. Les approches non médicamenteuses sont souvent suffisantes dans les formes peu sévères, alors que les traitements médicamenteux sont réservés aux formes sévères.

**RÉFÉRENCES**

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. Sleep Med 2003;4:101-19.
2. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. Sleep Med Rev 2012;16:283-95.
3. Li Y, Wang W, Winkelman JW, Malhotra A, Ma J, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and mortality among men. Neurology 2013;81:52-9.
4. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. Curr Opin Pulm Med 2013;19:594-600.
5. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FI, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological practice. Eur J Neurol 2007;14:1016-21.
6. Karroum EG, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Sensations in restless legs syndrome. Sleep Med 2012;13:402-8.
7. Konofal E. Le syndrome des jambes sans repos chez l'enfant et l'adolescent. Presse Med 2010;39:592-7.
8. Ruppert E, Kilic-Huck U, Wolff V, et al. Brainstem stroke-related restless legs syndrome: frequency and anatomical considerations. Eur Neurol 2015;73:113-8.
9. Haute Autorité de santé. Bon usage du médicament. Quelle place pour les agonistes dopaminergiques dans le syndrome des jambes sans repos? http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/fiche_bum_sjsr_042014.pdf
10. Klingelhoefer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri KR. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). Clin Med 2014;14:520-4.
11. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). Sleep Med 2014;15:1288-301.
12. Ruppert E, Bataillard M, Namer IJ, et al. Hyperdopaminergism in lenticulostriate stroke-related restless legs syndrome: an imaging study. Soumis.
13. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparision of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med 2014;370:621-31.

**RÉSUMÉ LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS : FRÉQUENT ET HANDICAPANT**

Le syndrome des jambes sans repos est une entité clinique ayant une prévalence importante (10 % environ dans les populations occidentales). Son diagnostic est exclusivement clinique : il s'agit d'un besoin compulsif de bouger les membres inférieurs généralement associé à des sensations désagréables à ce niveau. Ces symptômes surviennent au repos avec une forte prépondérance le soir ou la nuit, et sont calmés par le mouvement ou la marche. Ce syndrome retentit sur la qualité de vie des patients et accroîtrait la mortalité. Les données les plus claires concernant sa physiopathologie sont la présence de prédispositions génétiques, une réduction des réserves en fer avec une homéostasie du fer intracérébral altérée et un dysfonctionnement dopaminergique. Les traitements médicamenteux sont souvent nécessaires dans les formes sévères et comportent en première intention les agonistes dopaminergiques à faible dose. Une alternative est l'utilisation des $\alpha2\delta$ ligands. Les opiacés et les benzodiazépines sont réservés aux formes rebelles. Dans les formes moins sévères une approche non pharmacologique est habituellement suffisante avec essentiellement l'éviction des excitants le soir et la correction des facteurs aggravants.

**SUMMARY RESTLESS LEGS SYNDROME – WILLIS-EKBOM DISEASE**

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder with a high prevalence (10% in Caucasian populations). It is a purely clinical diagnosis characterized by an urge to move the lower limbs usually accompanied or caused by unpleasant sensations in the legs with an improvement in symptoms with movement. These sensations occur during inactivity or at rest and worsen in the evening or at night. RLS may not only impact the quality of life for an individual, but may also increase mortality. Disease markers such as genetic predispositions have been identified, as well as reduced iron stores with altered intracerebral iron homeostasis and dopaminergic dysfunction. Medication is often necessary in severe forms, with low doses of dopaminergic agonists being the first-line of treatment. The use of $\alpha2\delta$ ligands is an alternative. Finally benzodiazepines and opioid medications can be effective in refractory cases. In less severe forms of RLS, a non-pharmacological approach is usually sufficient with avoidance of stimulants and correction of contributing factors.

# DOSSIER

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

DOSSIER ÉLABORÉ AVEC LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr JEAN-FRANÇOIS NICOLAS,*
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
jean-françois.nicolas@chu-lyon.fr



© DR

Les médicaments peuvent induire différents types de réactions immunologiques qui, avec les hypersensibilités non allergiques, représentent 15 % de l'ensemble des effets indésirables des médicaments. L'hypersensibilité non allergique, la plus fréquente, ressemble à de l'allergie sans mécanisme immunologique prouvé.[1]
Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments affectent 7 % de la population générale et sont un problème sérieux pour les patients et leurs médecins en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. Elles peuvent aussi être une cause de retrait de ces médicaments (par exemple bufexamac, glafénine, propacétamol, tétrazépam). Si les éruptions urticariennes et les exanthèmes sont les principales manifestations, il existe beaucoup d'autres présentations cliniques de l'hypersensibilité aux médicaments. >>>

SOMMAIRE

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

**JEAN-FRANÇOIS NICOLAS,* THIERRY VIAL,** JEAN-PIERRE DUBOIS*****
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
** Service centre antipoison, centre de pharmacovigilance, Hospices civils de Lyon, Lyon, France.
*** Collège universitaire de médecine générale, université Claude-Bernard-Lyon-1, Lyon, France.
jean-françois.nicolas@chu-lyon.fr

On note à la fois un sous-diagnostic de ces hypersensibilités, par non-déclaration des cas les plus bénins, et un surdiagnostic, par utilisation systématique du terme « allergie » devant des symptômes survenant au cours d'un traitement. Un faux diagnostic d'allergie fondé exclusivement sur l'histoire clinique peut limiter les indications thérapeutiques chez les patients et conduire à une perte de chance par l'utilisation de médicaments moins efficaces, plus dangereux ou plus coûteux. De plus, une allergie à un médicament peut laisser penser que le patient est allergique à tous les médicaments de la même classe.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient allergiques ou non. Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en médecine générale, que ce soit le cas d'un patient qui appelle pour une urticaire généralisée avec œdème du visage à la suite de la prise d'amoxicilline ou, cas encore trop fréquent, du carnet de santé d'un enfant ou du dossier clinique d'un patient adulte où est noté *« allergie à l'iode, à l'aspirine et à la pénicilline »*.

L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10 % des cas.[2] C'est la raison pour laquelle devant une réaction d'allure allergique à un médicament il ne faut pas porter le diagnostic d'« allergie » (qui fait peur aux patients et aux médecins) mais celui d'« hypersensibilité ». C'est bien le terme « hypersensibilité à… » qu'il faut noter sur le carnet de santé et dans le dossier et pas « allergie à… ».

Devant ces patients hypersensibles, le médecin généraliste a deux alliés de choix : l'allergologue qui peut l'aider à établir un diagnostic précis complété par un bilan allergologique permettant de tester les médicaments en cause, d'établir la réalité d'une allergie ou non et d'autoriser dans tous les cas la prise de médicaments lorsque ceux-ci sont indispensables à la santé du patient ;[2] les praticiens du centre de pharmacovigilance qui aident à la démarche d'imputabilité des médicaments dans l'accident et proposent des médicaments de remplacement.[3]

**DEVANT UNE RÉACTION D'ALLURE ALLERGIQUE, PRÉFÉRER LE TERME « HYPERSENSIBILITÉ À… » PLUTÔT QU' « ALLERGIE À… »**

Ce dossier sur l'hypersensibilité aux médicaments s'adresse aux praticiens confrontés à des patients développant (ou ayant développé) des réactions dites « allergiques ». Il a pour but de donner des définitions de l'hypersensibilité aux médicaments allergiques et non allergiques et des éléments de physiopathologie, de décrire les formes les plus fréquentes (et les moins sévères) d'hypersensibilité aux médicaments que sont l'urticaire/angio-œdème et les exanthèmes ainsi que les présentations cliniques sévères du choc anaphylactique et des toxidermies graves. C'est aussi l'occasion de rappeler que la notification des effets indésirables graves à son centre de pharmacovigilance est une obligation.

J.-F. Nicolas, J.-P. Dubois et T. Vial déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

**RÉFÉRENCES**

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.
2. Bensaid B, Hacard F, Rozières A, Bérard F, Nicolas JF. Hypersensibilités aux médicaments. Rev Prat Med Gen 2014;28(927):632.
3. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. Presse Med 2000;29:115-8.

## Hypersensibilité aux médicaments : définitions et mécanismes

# Seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques ressemblant cliniquement à de l'allergie induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient réellement de mécanismes allergiques, c'est-à-dire immunologiques, ou non.

## Hypersensibilité allergique et non allergique

### Hypersensibilité allergique (synonyme : allergie)

La réaction implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'est immunisé et a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident. L'allergie est problématique, car les accidents peuvent être sévères et menacer la vie. Heureusement, l'allergie est rare, et seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

L'immunisation a lieu dans les organes lymphoïdes par la présentation des médicaments par les cellules dendritiques aux lymphocytes T et par l'activation des lymphocytes B qui lient le médicament. L'immunité cellulaire et humorale est alors activée, ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité dont la qualité dépend de l'environnement en cytokines lors de cette activation : anticorps IgE ou IgG spécifiques produits par les lymphocytes B ayant maturé en plasmocytes ; lymphocytes T CD4 et/ou CD8 de type 1 (interféron gamma [IFNγ]), de type 2 (interleukine [IL]-4 et IL-13) ou de type 17 (IL-17, IL-22).

La réaction allergique est due soit aux anticorps, soit aux lymphocytes T, selon la classification modifiée de Gell & Coombs (fig. 1). Les immunoglobulines (Ig) de type E sont responsables de réactions d'hypersensibilité allergique immédiates (type I), les anticorps IgG de réactions de type II et III et les lymphocytes T de réactions d'hypersensibilité allergique retardée (type IV). En pratique, seules les réactions de type I et IV sont bien connues et détaillées dans ce dossier. Les hypersensibilités de type II et III aux médicaments sont très mal connues et semblent beaucoup plus rares. Elles s'expriment par exemple par des cytopénies dites immuno-allergiques (type II) ou des pseudo-maladies sériques (type III). Ainsi, l'allergie aux médicaments ne se limite pas aux réactions dues aux IgE.

### Hypersensibilité non allergique (synonymes anciennement utilisés : pseudo-allergie, intolérance, idiosyncrasie)

La réaction implique l'immunité innée dite naturelle. Le patient hypersensible non allergique n'est pas immunisé. Il n'a pas développé d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament. L'hypersensibilité non allergique est de loin la plus fréquente (90 % des accidents) et dans la majorité des cas bénigne.

Elle peut être due à différents mécanismes, encore incomplètement compris :

– pharmacologique ; les exemples sont nombreux. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en bloquant la voie des cycloxygénases induisent une production accrue de leucotriènes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent la libération de kinines. Certains médicaments peuvent se fixer sur des récepteurs mastocytaires induisant leur activation et la libération d'histamine. La codéine interagit avec les récepteurs des opiacés. Les quinolones, les curares, les peptides analogues et antagonistes de la somatostatine et de LH-RH interagissent avec un récepteur protéine G appelé MRGPRX2. Leucotriènes, kinines, histamine sont des molécules inflammatoires. La pharmacogénétique devrait à terme expliquer les susceptibilités individuelles ;

– adjuvant ; les médicaments sont des produits chimiques (xénobiotiques) doués de propriétés pro-inflammatoires. L'effet adjuvant (effet « toxique ») va s'exprimer chez des individus particulièrement sensibles. La sensibilité à l'effet adjuvant des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistants à tout) et de beaucoup de cofacteurs présents au moment de la réaction d'hypersensibilité. Le médicament adjuvant active les cellules de l'organisme (en particulier les cellules endothéliales, les mastocytes) et induit la >>>

AXEL VILLANI*
PASCAL DEMOLY**
JEAN-FRANÇOIS NICOLAS***
* Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France.
** Département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier et université de Paris Sorbonne, France.
*** Service Allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

**CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS**

| TYPE I | TYPE II | | TYPE III | TYPE IV | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IgE | IgG | | IgG | CD4 Th1 | CD4 Th2 | CD4 Th17 | CD8 cytotoxique |
| Ag solubles | Ag cellulaires ou matriciels | Récepteurs cellulaires | Ag solubles | Ag solubles | Ag solubles | | Ag cellulaires |
| Mastocyte | Complément, phagocytes, NK | Ac altèrant la signalisation | Complément, phagocytes | Macrophages | Éosinophiles | Neutrophiles | Cytotoxicité |
| Ag | plaquettes + complément | | complexes immuns<br>vaisseau sanguin<br>+ complément | IFN-γ<br>TH1<br>Chimiokines, cytokines, cytotoxines | IL-4 IL-5<br>TH2<br>éotaxine<br>Cytotoxines, médiateurs inflammatoires | IL-17<br>Neutrophile | CTL |
| **EXEMPLES DE MALADIES** | | | | | | | |
| Rhinite, asthme, anaphylaxie | Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique | Thyroïdite, myasthénie | Lupus érythémateux, maladie sérique | Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine) | Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique | Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn | Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade |
| **ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS** | | | | | | | |
| Choc anaphylactique | Cytopénie médicamenteuse | | Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique | Exanthème, DRESS | DRESS | Pustulose exanthématique | Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson |

**Figure.** La classification de Gell & Coombs date de 1963. Bien qu'ancienne, elle reste la meilleure (la plus simple) classification des maladies allergiques et auto-immunes. Elle s'organise en 4 types en fonction du type d'effecteur de l'immunité en cause dans les maladies. Trois types (I à III) concernent les anticorps ; le type IV concerne les lymphocytes T. Les connaissances récentes sur le rôle des lymphocytes T dans les maladies ont subdivisé le type IV en 4 sous-types. Nous donnons des exemples de maladies classées selon leur mécanisme immunologique ainsi que des exemples d'allergie aux médicaments impliquant les différents types I à IV.
Ac : anticorps ; Ag : antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; IFNɣ : interféron gamma ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; NK : *natural killer.*

production d'histamine, de cytokines et de chimiokines à l'origine des accidents ;
– idiosyncrasique ; l'idiosyncrasie est la « disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance » *(Dictionnaire Larousse)*. Elle témoigne de la sensibilité particulière de certains individus à développer des réactions d'hypersensibilité aux médicaments, et s'explique certainement par la diminution du seuil d'activation des cellules qui deviennent plus sensibles aux propriétés adjuvantes des médicaments. Elle pourrait certainement être comprise dans les deux mécanismes précédents. Un exemple classique est le patient atteint d'urticaire chronique qui fait des poussées d'urticaire aux médicaments mais aussi aux aliments, en général par histamino-libération non spécifique. Ces patients représentent 100 000 à 1 million de Français. De plus, des individus « normaux » peuvent, dans certaines conditions, devenir sensibles à l'effet adjuvant des médicaments : infection associée, fièvre, stress psychologique, effort intense, prise concomitante d'aliments histamino-libérateurs (fraises) sont autant de cofacteurs de la réaction d'hypersensibilité. C'est l'exemple de l'urticaire ci-dessus et de l'exanthème qui survient au cours d'un traitement par bêtalactamines. Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important pour le rendre plus sensible.

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## POINTS IMPORTANTS

- On ne peut pas être allergique à tous les médicaments. En revanche, certains individus peuvent être sensibles à beaucoup de médicaments et développent des réactions aiguës, en particulier urticaire et angiœdème.
- Les patients ayant un terrain d'urticaire chronique sont nombreux. Ils ont une fragilité des mastocytes cutanés qui peuvent dégranuler et donner urticaire et angiœdème lors de prise de médicaments qui exercent leur « effet adjuvant ». Une urticaire/angiœdème isolé, c'est-à-dire sans signe systémique d'anaphylaxie, que les dermatologues appellent « urticaire segmentaire du visage », n'est pas allergique.

## Hypersensibilité immédiate et retardée

Ce sont les deux types les plus fréquents d'hypersensibilité aux médicaments qui s'expriment par des symptômes très variés qui peuvent toucher tous les organes. La peau est très souvent atteinte.

### Hypersensibilité immédiate (dont fait partie l'anaphylaxie)

Elle survient très rapidement quelques minutes à moins d'une heure après la prise de médicaments et peut se manifester par des rougeurs (érythème), des démangeaisons (prurit), de l'urticaire (piqûres d'ortie), des œdèmes des mains, des pieds ou du visage (angiœdème), des nausées et vomissements, de la diarrhée, un malaise, voire une perte de connaissance ou un choc (chute de la pression artérielle). L'hypersensibilité immédiate médicamenteuse (v. p. 976) est due à l'activation des mastocytes et basophiles, cellules présentes dans la peau, les muqueuses bronchiques et digestives et dans le sang. L'hypersensibilité immédiate peut être allergique ou non allergique *(v. supra)*. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (prick tests et intradermoréactions) qui sont positifs en 20 minutes au maximum chez les patients allergiques et des tests biologiques (dosage d'IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles).

### Hypersensibilité retardée

Elle survient quelques heures à plusieurs semaines après la prise de médicaments et peut se manifester par des plaques épaisses, des rougeurs diffuses (érythème), des bulles, des décollements cutanés dans les nécrolyses épidermiques (v. p. 981). L'hypersensibilité retardée est due à l'activation des lymphocytes T qui ont infiltré la peau et les organes cibles. Elle peut être allergique ou non allergique *(v. supra)*. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (tests épicutanés [patch-tests] et intradermoréactions) qui sont positifs en 48 heures et des tests biologiques (tests de prolifération lymphocytaire, tests Elispot).

P. Demoly et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. A. Villani déclare être intervenu ponctuellement (conseil) pour AbbVie, et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par AbbVie, Janssen, Pfizer et MSD.

## Urticaire et angio-œdème induits par les médicaments

# Le plus souvent non allergique et favorisés par des situations à risque

MARION BRAIRE-BOURREL*
FRÉDÉRIC AUGEY*
MARIE-SYLVIE DOUTRE**
1. Université Lyon 1, Hôpitaux de Lyon, Inserm U1111 – CIRI
2. Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France.
Correspondance : Dr Marion Braire-Bourrel, service d'allergologie et immunologie clinique, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite Cedex, France
marion.braire-bourrel@chu-lyon.fr

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.[1] L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.[2] Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.[3] L'urticaire médicamenteuse se présente sous forme d'urticaires aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes bradykiniques sont des entités cliniques différentes, et sont beaucoup plus rares. Il est donc fondamental devant une urticaire induite par les médicaments d'éviter toute conclusion prématurée vis-à-vis du médicament concerné, de s'appuyer sur une anamnèse précise et parfois sur des tests en milieu spécialisé, pour distinguer ce qui relève d'une hypersensibilité immédiate allergique au médicament ou d'un mécanisme non allergique, ce qui constitue le cas le plus fréquent.

## Tableaux cliniques des urticaires médicamenteuses

L'urticaire peut se manifester par :
– un simple prurit généralisé, souvent associé à de discrètes macules érythémateuses ou un dermographisme ;
– des plaques érythémateuses œdémateuses prurigineuses de taille variable (piqures d'ortie), volontiers confluentes, toujours fugaces (moins de 24 heures à un endroit donné) et qui ne provoquent ni cicatrices ni desquamation ;
– des œdèmes des extrémités, notamment du visage. Cette urticaire, dite profonde ou angio-œdème, se développe dans les zones de tissu conjonctif de faible épaisseur et provoque des tuméfactions pâles ou rosées, persistant 24 à 48 heures, plus douloureuses que prurigineuses. L'urticaire superficielle et l'angio-œdème peuvent évoluer isolément ou en association ;
– l'urticaire allergique peut s'associer à un choc anaphylactique. Ce tableau brutal, volontiers précédé d'un prurit intense des paumes, des plantes et du cuir chevelu, associe dans sa forme complète : hypotension (pression artérielle systolique ≤ 80 mmHg, souvent ≤ 50 mmHg), tachycardie, bronchospasme, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, sensation de mort imminente et/ou perte de connaissance. En raison du risque vital, sa prise en charge doit être rapide, dans un délai inférieur à 30 minutes. Dans ce cas, l'urticaire est souvent au second plan et peut passer inaperçue.[2]

## Physiopathologie de l'urticaire médicamenteuse

L'activation des mastocytes dermiques, principales cellules effectrices de l'urticaire, induit la libération de substances vasoactives et pro-inflammatoires, notamment l'histamine à l'origine de l'œdème et du prurit (*v. figure*).

Il existe deux types d'activation mastocytaire, allergique et non allergique.

### Urticaire allergique

L'urticaire par hypersensibilité allergique est secondaire au pontage d'antigènes à la surface des mastocytes par des anticorps de type immunoglobuline (Ig) E. L'activation concomitante des polynucléaires basophiles circulants explique la survenue possible de signes systémiques (jusqu'au choc anaphylactique).

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire allergique sont :
– la rapidité de survenue de l'accident après la prise du médicament (le plus souvent quelques minutes, presque toujours moins d'1 heure) ;
– l'accident survenant à la première prise du médicament ;
– l'existence d'un prurit féroce des extrémités ayant précédé l'urticaire ;

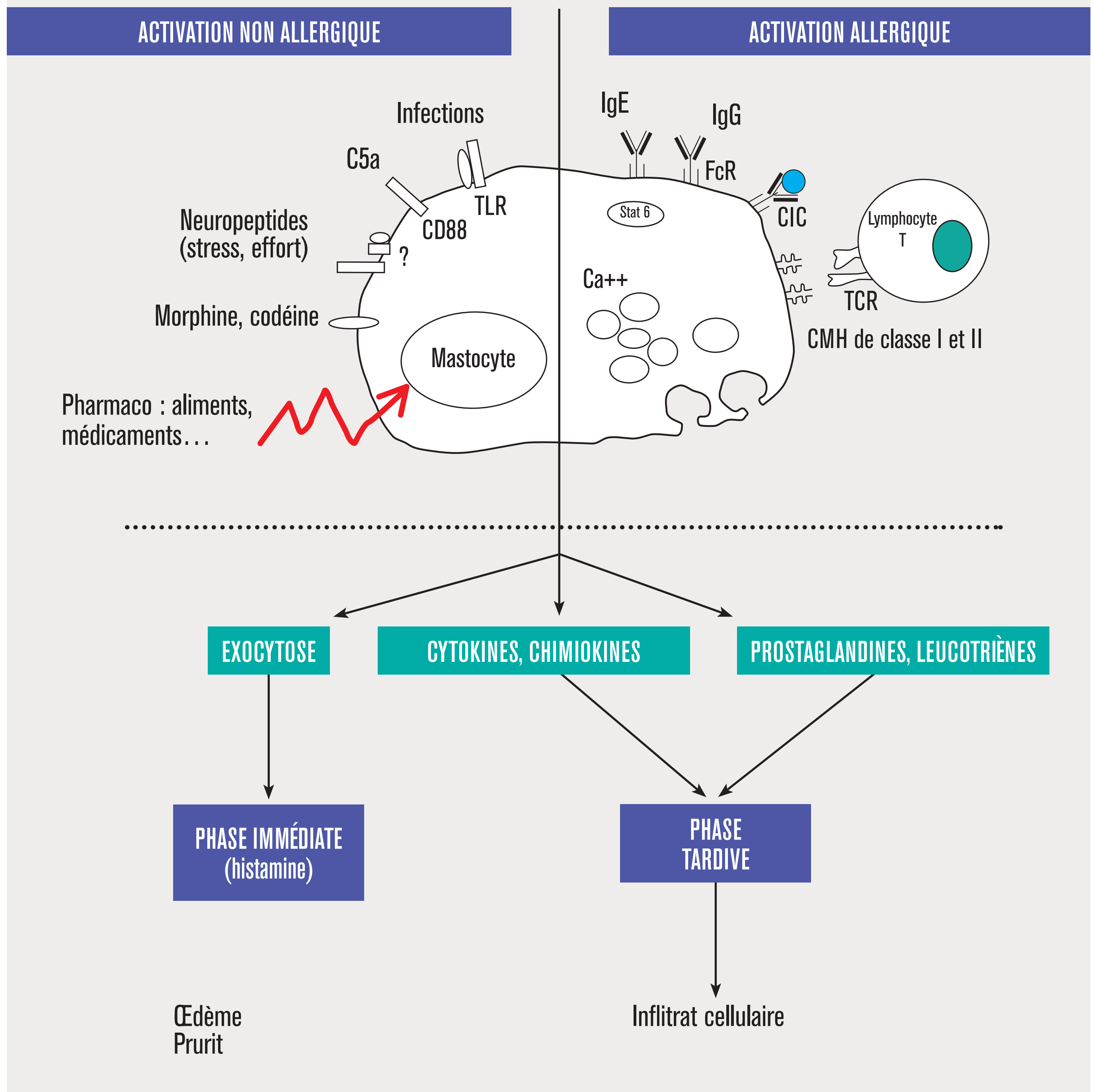



**Figure.** PHYSIOPATHOLOGIE DE L'URTICAIRE. ACTIVATION MASTOCYTAIRE IMMUNOLOGIQUE ET NON IMMUNOLOGIQUE
C5a = composant 5a du complément ; $Ca^{++}$ : calcium ; CIC = Complexe Immun Circulant ; CD88 = *Cluster of differenciation* 88 ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; Fc RI = récepteur de haute affinité du mastocyte aux immunoglobulines de type E ; TLR = *toll-like receptor.*
D'après la réf. 4.

M. Braire-Bourrel et M.-S. Doutre déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. F. Augey déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis Pharma et Janssen.

– l'association à des manifestations cliniques extracutanées et/ou l'évolution vers un choc (d'où l'importance de prendre systématiquement la pression artérielle) ;

À noter que la constatation d'un angio-œdème du visage (appelé à tort « œdème de Quincke ») n'est pas spécifique d'allergie. En fait, la majorité des angio-œdèmes médicamenteux sont non allergiques.

### Urticaire non allergique

De loin la plus fréquente, l'urticaire par hypersensibilité non allergique est due à l'activation non spécifique des mastocytes par activation du système immunitaire inné, ou par blocage d'activité enzymatique (cyclo-oxygénases, enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]) principalement.

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire non allergique sont :

– un tableau clinique progressif, sans signes extracutanés ;
– un délai entre la prise du médicament et les premiers signes cliniques supérieur à 1 heure ;
– la survenue de l'accident après plusieurs prises du médicament ;
– un médicament ou une situation à risque d'urticaire non allergique *(v. infra)* ;
– une urticaire survenant après l'ingestion de substances pharmacologiquement très différentes (patients « allergiques à tout »).

À noter que la précision de l'anamnèse dès l'accident initial est fondamentale pour la prise en charge ultérieure et notamment la décision de réaliser ou non des tests allergologiques.[3, 4]

## Médicaments et situations à risque

### Molécules impliquées

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans la survenue des urticaires médicamenteuses (allergiques ou non) sont les antibiotiques, notamment les bêtalactamines, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers provoquent essentiellement des urticaires non allergiques,[5] moins fréquemment notées avec les anti-Cox-2.[6] Cependant tous les médicaments (même les médicaments « antiallergiques » [antihistaminiques et corticoïdes] peuvent être en cause.

### Situations favorisant une urticaire non allergique

La notion de médicaments à risque doit être complétée par celle de « situations à risque » où se cumulent les facteurs non spécifiques d'urticaire non allergique : prise concomitante de plusieurs médicaments, infections, stress psychologique, asthénie, fièvre. À l'inverse, d'autres médicaments (AINS, produits de contraste iodés, antibiotiques) peuvent à eux seuls induire une urticaire par hypersensibilité non allergique. Chez l'enfant, les traitements des états infectieux, notamment viraux, sont très pourvoyeurs d'urticaire non allergique. À tout âge, les actes chirurgicaux (stress, traumatisme) associés à la prise de nombreux médicaments sont tout à fait propices à une urticaire non allergique. C'est également le cas des actes de chirurgie dentaire où une « allergie » à l'anesthésique local est souvent retenue à tort.

## Cas particuliers des angio-œdèmes à bradykinine

Les angio-œdèmes à bradykinine, bien plus rares que les angio-œdèmes histaminiques, ont des particularités cliniques qui leur sont propres :

– épisodes récurrents d'œdèmes des extrémités, des organes génitaux externes, de la langue et du larynx, se prolongeant souvent plus de 48 heures en l'absence de traitement ;
– absence d'urticaire superficielle ;
– douleurs profondes notamment abdominales, dont l'intensité peut conduire à une laparotomie diagnostique.

Ces angio-œdèmes à bradykinine peuvent être induits par des médicaments perturbant le métabolisme des bradykinines : IEC surtout, mais également sartans, gliptines, estroprogestatifs, anti-androgènes.[7, 8] L'origine iatrogénique est confortée par une diminution nette de la fréquence et/ou de la sévérité des épisodes d'angio-œdème à l'arrêt du traitement. Une substitution des IEC par les sartans est souvent bien tolérée[9] mais doit cependant rester prudente.[10] En l'absence de rémission complète, il faut suspecter des déficits enzymatiques génétiques (déficit en C1 inhibiteur, déficit en kininases) que le médicament inducteur aura contribué à révéler.

## Urticaire chronique et médicaments

L'urticaire chronique est définie par la persistance d'une urticaire, quasi quotidienne ou non, pendant plus de 6 semaines, des poussées pouvant se succéder durant plusieurs années.[1] Il ne s'agit pas d'une pathologie allergique mais d'une maladie inflammatoire chronique due à un seuil bas d'activation des mastocytes dans un contexte d'atopie[11] et/ou d'auto-immunité.[12] Parmi les nombreux facteurs non spécifiques susceptibles d'aggraver ou de déclencher les poussées d'urticaire, les médicaments tiennent une place de choix,[13] pouvant même, dans de rares cas, être le seul facteur.[11] Les tests allergologiques cutanés négatifs confirment une urticaire par hypersensibilité non allergique.[14]

## Prise en charge diagnostique et thérapeutique

### Conduite à tenir au moment de l'accident

Dès la survenue de l'urticaire, il convient de stopper le traitement en cours et de débuter un traitement

symptomatique adapté au tableau clinique (antihistaminiques, corticoïdes, voire adrénaline en cas d'anaphylaxie). Cependant, dans le cas des angio-œdèmes bradykiniques, les antihistaminiques, l'adrénaline et les corticoïdes sont inefficaces et un traitement spécifique est nécessaire.

Un dosage sanguin de l'histamine et de la tryptase peut être fait en cas de doute sur une hypersensibilité allergique si cela ne retarde pas la prise en charge du patient. Des taux élevés sont en faveur d'un mécanisme allergique. Le ou les médicaments suspects doivent être contre-indiqués jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.[2] En effet, en cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, il ne faut pas décider d'emblée d'une éviction définitive du médicament, mais adresser le patient rapidement à un allergologue. En fonction de l'anamnèse, celui-ci programmera ou non des tests allergologiques, de préférence en milieu hospitalier.

### Bilan allergologique

**Interrogatoire.** Un mécanisme allergique de l'urticaire peut souvent être écarté si le délai d'apparition des symptômes est largement supérieur à 1 heure, si l'urticaire persiste après 72 heures, si le médicament en cause est un AINS ou un IEC, ou enfin si le médicament a été pris dans le passé sans problème pendant plus de 3 mois cumulés. Dans le cas contraire, l'allergologue réalise des tests cutanés et éventuellement des dosages biologiques spécifiques.

**Tests cutanés.** Les tests cutanés réalisés sont les prick-tests et les intradermoréactions avec la (ou les) molécule(s) incriminée(s). Le prick test est positif s'il induit une papule significative, au moins égale à la moitié du témoin positif.[2]

En cas de tests positifs (hypersensibilité allergique), des tests cutanés sont réalisés avec les molécules de la même famille pour étudier les réactivités croisées (environ 50 % des cas), ce qui permet de donner au patient une liste de médicaments autorisés.[17]

En cas de tests négatifs (urticaire par hypersensibilité non allergique), cas le plus fréquent, la molécule incriminée peut de nouveau être prescrite au patient *(v. infra)*.

**Tests biologiques.** Ils sont réalisés dans un second temps en cas de persistance d'un doute sur le mécanisme impliqué. On peut citer notamment les IgE spécifiques et les tests de dégranulation des basophiles ou histaminolibération. Ils sont d'un intérêt variable en fonction des classes médicamenteuses incriminées.[2]

Lorsque le bilan allergologique met en évidence une hypersensibilité allergique au médicament, l'éviction de ce médicament est indispensable et une carte d'allergie détaillée est remise au patient. Dans de rares cas (chimiothérapie anticancéreuse notamment), des inductions de tolérance peuvent être tentées en milieu hospitalier spécialisé **(v. p. 986)**.

### Reprise du médicament en cas d'urticaire non allergique

Lorsque le bilan allergologique est négatif (urticaire par hypersensibilité non allergique), la reprise du médicament est possible. Cette réintroduction peut se faire avec une prémédication par antihistaminiques et/ou antileucotriènes. En effet, bien que les réactions d'urticaire par hypersensibilité non allergique ne soient pas dangereuses, leur récidive n'est pas souhaitable pour la qualité de vie du patient.[18, 19] Il n'existe pas actuellement de consensus sur la prescription de cette prémédication, mais on peut proposer un traitement par cétirizine 10 mg ou desloratadine 5 mg à débuter la veille du début du traitement et à poursuivre pendant toute sa durée (expérience du service). Chez les patients ayant une urticaire chronique, aucune éviction médicamenteuse systématique n'est à préconiser.

## CONCLUSION

L'urticaire ou l'angio-œdème induits par les médicaments sont fréquents mais rarement d'origine allergique. Afin d'éviter l'éviction abusive du médicament impliqué, il faut orienter le patient vers un allergologue qui réalise un bilan en cas de doute sur une hypersensibilité allergique. Que l'allergie soit ou non confirmée, ce dernier pourra conseiller au patient et à son médecin traitant des solutions alternatives et une conduite à tenir précise vis-à-vis du médicament concerné.

**RÉSUMÉ URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS**

L'urticaire/angio-œdème induit(e) par les médicaments est un problème fréquent en pratique de médecine générale. Un recueil précis de l'anamnèse et du contexte général de la prise du médicament est très important pour apprécier le mécanisme en cause, allergique ou non, et d'éventuels cofacteurs. En cas de doute sur un mécanisme allergique, des tests sont réalisés, le plus souvent en milieu hospitalier. L'angio-œdème à bradykinine, beaucoup plus rare que l'angio-œdème histaminique, doit être connu car il est potentiellement létal. Il est souvent iatrogénique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine notamment). À l'issue du bilan spécialisé, une conduite à tenir est proposée au patient et au médecin traitant en ce qui concerne la reprise ultérieure du médicament. En cas d'urticaire non allergique, qui représente 95 % des urticaires médicamenteuses, la reprise du médicament est possible, éventuellement sous couvert d'antihistaminiques.

**SUMMARY DRUGS-INDUCED URTICARIA AND ANGIOEDEMA**

Drug-induced urticaria and/or angioedema is a frequent issue encountered in family medicine. A specific collection of the anamnesis and of the general context is very important to appreciate the involved mechanism, allergic or not, and potential cofactors. If in doubt about an allergic mechanism, tests will be conducted, mostly under a hospital setting. Bradykinin-mediated angioedema, so much rare than histamine-mediated one, has to be known, because it is potentially lethal. It is often iatrogenic (ACE inhibitors especially). At the end of the allergology work-up, a course of action is proposed to the patient and his family practitioner as far as the rechallenge of the drug is concerned. In case of non-allergic urticaria, much more frequent than allergy, taking the drug is possible with a premedication with antihistamines.

**RÉFÉRENCES**

1. Conférence de consensus 2003. Prise en charge de l'urticaire chronique : texte des recommandations. Ann Dermatol Venereol 2003;130:1S182-92.
2. Guillot I, Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire aux médicaments. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
3. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:321-4.
4. Bérard F, Saad N, Nicolas JF. Physiopathologie de l'urticaire. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868-87.
6. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2011;66:1428-33.
7. Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. Dermatol Basel Switz 2012;225:62-9.
8. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. Dermatol Basel Switz 2003;206:106-9.
9. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. Arch Intern Med 2004;164:910-3.
10. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp 2002;25:73-6.
11. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:3-11.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68:27-36.
13. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:19-23.
14. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. Eur J Dermatol 2011;21:349-53.
15. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22:363-71.
17. Luez I. Étude de 101 patients présentant une hypersensibilité allergique aux médicaments entre le 1er mars 2008 et le 31 décembre 2010 au Centre hospitalier Lyon Sud : caractéristiques cliniques et délais de sensibilisation. Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1;28 mai 2013.
18. Eymard B, Cousin F, Nicolas JF. Prévention d'un angiœdème a l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique. Ann Dermatol Venereol 2003;130:787-8.
19. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:263-6.


## Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

# Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

Le terme « anaphylaxie » ne préjuge pas du mécanisme responsable de l'activation mastocytaire : mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E (IgE) correspondant à l'allergie immédiate (*v.* p. 969) ; mécanisme indépendant des IgE que l'on appelait auparavant « réaction anaphylactoïde ». Dans ce cas, la dégranulation mastocytaire peut être induite, soit par des médicaments dits histamino-libérateurs (vancomycine) ; soit par activation de récepteurs mastocytaires autres que les récepteurs des IgE, comme les complexes immuns circulants formés d'IgG anti-médicament, les composés du complément (C3a, C5a appelés anaphylatoxines), ou des récepteurs spécifiques à certains médicaments (opiacés, par exemple morphine et codéine) ; soit, enfin, par activation de la phase contact et/ou du système bradykinine/kallicréine (*v.* figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

## Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

L'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90 %) que l'enfant (10 %) ; 80 % des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20 % durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade > 2) sont : antibiotiques (50 %), curares, latex et anesthésiques généraux (15 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (10 %), paracétamol (4 %), produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4 %), immunothérapies et vaccins (4 %) et autres médicaments (10 %). Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline représente plus de 50 % des cas d'anaphylaxie, suivie par les

**TABLEAU. GRADES, SIGNES CLINIQUES ET TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE**

| | SIGNES CLINIQUES | TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ |
|---|---|---|
| **Grade** | **Signes cliniques** | **Traitement** |
| Grade I | **Signes cutanéomuqueux isolés** | Arrêt du médicament<br>Antihistaminiques *per os* ou intraveineux |
| Mesures générales de prise en charge des accidents de grades II-IV | | Arrêt du médicament<br>Position de Trendelenburg<br>Appel du SAMU<br>Assurer la liberté des voies aériennes supérieures<br>Mesure des constantes hémodynamiques<br>Pose d'une voie veineuse périphérique<br>Oxygénothérapie à haut débit > 10 L/min, au masque haute concentration<br>Hospitalisation de 24 heures pour surveillance une fois l'amélioration obtenue |
| Grade II | **Atteinte multiviscérale modérée**<br>Tachycardie<br>Hypotension légère<br>Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée<br>Nausées | Adrénaline<br>0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes<br>ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,01 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes<br>Antihistaminique *per os* ou intraveineux<br>+/- corticoïdes *per os* ou intraveineux |
| Grade III | **Atteinte multiviscérale sévère**<br>Œdème de Quincke<br>État de choc<br>Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme<br>Bronchospasme<br>Trouble de conscience<br>Vomissement, diarrhée | Adrénaline<br>• 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes<br>• ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,1 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes<br>Remplissage vasculaire par cristalloïdes<br>Si bronchospasme :<br>• bronchodilatateur inhalé type bêta-2 mimétique (salbutamol)<br>• si résistance au traitement ou forme d'emblée sévère : salbutamol intraveineux<br>Antihistaminique *per os* ou intraveineux<br>+/- corticoïdes *per os* ou intraveineux |
| Grade IV | Arrêt cardio-circulatoire et/ou ventilatoire | Massage cardiaque externe<br>Adrénaline intraveineuse en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes, relais par adrénaline en perfusion continue<br>Remplissage vasculaire par cristalloïdes |

céphalosporines, les quinolones et la pristinamycine.[1]

Si l'on se concentre sur l'anaphylaxie per-anesthésique dont la fréquence est de 1/10000 anesthésies, les médicaments responsables sont : curares (50 %), latex (20 %), antibiotiques (20 %), substituts du plasma (5 %), hypnotiques et morphiniques (2 %).[2] Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux, et garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé en ambulatoire ou en anesthésie peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité.

## Diagnostic du choc anaphylactique

Le diagnostic est clinique. L'anaphylaxie se présente sous la forme de symptômes aigus, généralisés, systémiques :[2-4]

– **signes respiratoires :** rhinite se manifestant pas des éternuements, un prurit nasal et une rhinorrhée claire ; œdème de Quincke ou œdème laryngé se traduisant cliniquement par une dyspnée, une dysphonie et/ou une dysphagie et s'associant ou non à un angio-œdème de la langue, de la luette, du visage ou du cou ; bronchospasme s'exprimant par une toux, une crise d'asthme voire un arrêt respiratoire ;

– **signes digestifs :** nausées, vomissements et diarrhées ;

– **signes neurologiques :** céphalées, agitation, désorientation jusqu'au malaise avec perte de connaissance ;

– **signes cardiovasculaires :** hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie ;

– **choc :** c'est le stade le plus grave avant l'arrêt cardio-circulatoire. Il se manifeste par une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg, associée à des signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire (oligurie, trouble de la conscience) ;

– **signes cutanés :** ils s'associent parfois aux signes systémiques décrits ci-dessus : prurit, très évocateur >>>

NATHALIE DIOT-JUNIQUE, CHRISTINE MULLET, PAUL-MICHEL MERTES
* Unité d'allergo-anesthésie, service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France.
** Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

N. Diot-Junique, P. Mertes et C. Mullet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

quand il prédomine aux paumes et plantes, érythème généralisé, urticaire généralisée, angio-œdème sans atteinte laryngée.

**Diagnostic biologique**
**Le diagnostic d'anaphylaxie est généralement clinique. Néanmoins le dosage plasmatique de tryptase, 2 à 6 heures après le début du choc, peut aider à orienter le diagnostic devant un choc atypique si on observe un doublement (ou plus) de la tryptasémie par rapport à son taux de base.**

## Évaluation de la gravité d'une anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques sont classées en 4 grades de sévérité suivant la classification de Ring et Messner. Leur connaissance est nécessaire car elle conditionne le traitement (*v.* tableau). Il existe une corrélation entre la sévérité de l'accident et sa nature allergique.[2-5]

### Réactions de grade I

Elles sont bénignes. Elles correspondent à des signes cutanéo-muqueux purs, sans atteinte viscérale : érythème généralisé, urticaire superficielle du corps ou urticaire profonde du visage se présentant comme un angio-œdème sans signe d'atteinte laryngé. Ce sont les plus fréquentes des hypersensibilités immédiates aux médicaments qui représentent un problème régulier en médecine de ville. Seules 5 % des réactions de grade I tout-venant (non limitées à la période per-opératoire) sont liées à la présence d'IGE et nécessitent une contre-indication future du médicament car sa reprise pourrait induire une réaction plus sévère. L'immense majorité, soit 95 % des urticaires/angio-œdèmes médicamenteux, sont non allergiques et correspondent à l'expression d'une « toxicité des médicaments » sur des mastocytes cutanés fragiles. Dans ces cas, le médicament peut être repris sous couvert d'un traitement antihistaminique préventif des réactions.[6] D'où l'importance du bilan allergologique qui permet de faire la différence entre les deux types de réactions et de guider les prescriptions de médicaments.

### Réactions de grade II à III

Elles se manifestent par des signes d'atteinte multiviscérale et peuvent s'accompagner ou non de signes cutanéo-muqueux.

Les réactions de grade II sont modérées : tachycardie, hypotension légère, hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée, nausées. L'évolution est généralement favorable si le traitement est instauré rapidement. En cas de retard à la prise en charge, une aggravation secondaire vers un grade III est possible.

Les réactions de grade III sont sévères : état de choc, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, trouble de conscience, vomissements et diarrhées, œdème de Quincke. Le pronostic vital du patient est fortement engagé : un traitement immédiat et spécifique s'impose.

### Réactions de grade IV

Elles sont létales et correspondent à un arrêt cardiocirculatoire et/ou ventilatoire. La mort peut survenir par arrêt circulatoire, par bronchospasme majeur, ou par œdème pulmonaire.

**Signes de gravité d'un angio-œdème du visage**
**En cas d'angio-œdème du visage, il faut rechercher les trois signes évocateurs d'œdème de Quincke : dysphagie, dysphonie, dyspnée. Ces symptômes témoignent d'un œdème laryngé et d'un risque potentiel d'asphyxie. À l'inverse, si l'angio-œdème du visage est isolé, le pronostic est bon car cet œdème correspond à une urticaire profonde du visage.**

## Traitement et prévention des récidives

La prise en charge des réactions anaphylactiques dépend de leur sévérité et de leur grade (*v.* tableau). À partir du grade II, le patient doit être allongé et installé en position de Trendelenburg et le SAMU (service d'aide médicale urgente) doit être appelé. Le médicament à l'origine de l'accident doit être arrêté.[7, 8]

### Traitement

Les réactions de grade I, les plus fréquentes sont traitées par antihistaminiques *per os* ou injectables.

Les réactions anaphylactiques de grade II et plus sont des urgences dont le pronostic est fonction de la rapidité de la mise en route du traitement. L'adrénaline, antidote de l'histamine, est le traitement spécifique de l'anaphylaxie : de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie intramusculaire (IM) au niveau de la face antéro-externe de la cuisse ou de la région deltoïdienne, renouvelée toutes les 5 minutes en fonction de la normalisation de la pression artérielle systolique et de la régression des symptômes. Les autres traitements sont indiqués dans le tableau. Une surveillance clinique de 6 à 12 heures aux urgences pour les grades II et 24 heures pour les grades III, après traitement et régression des symptômes aigus, est nécessaire pour prévenir la phase secondaire du choc, observée dans 10 à 20 % des chocs anaphylactiques.[9]

La voie intraveineuse (IV) est à réserver aux réanimateurs, anesthésistes et urgentistes.

En médecine de ville, le plus simple est d'utiliser les stylos auto-injectables d'adrénaline IM (Jext, Anapen). Deux dosages sont actuellement disponibles : 0,15 mg et 0,3 mg. En pratique, les posologies recommandées en fonction de l'âge sont :
– adulte et enfant de plus de 12 ans : 0,3 mg (0,3 × 2 si poids > 90 kg) ;
– enfant de 6 à 12 ans : 0,15 mg à 0,3 mg ;
– enfant de 6 mois à 6 ans : 0,05 mg à 0,15 mg.

# FOCUS Bilan allergologique de l'anaphylaxie

Les explorations allergologiques doivent être réalisées au plus tôt 4 à 6 semaines après l'accident, afin d'éviter les tests faux négatifs secondaires à l'« épuisement mastocytaire » post-anaphylactique.

L'exploration de l'anaphylaxie repose sur :

**– un interrogatoire rigoureux :** le type de symptômes présentés, la nature du médicament, le délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique, la durée des symptômes sont très utiles au diagnostic rétrospectif d'anaphylaxie.

L'imputabilité intrinsèque est établie à partir des données de l'histoire clinique. Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court (quelques secondes ou minutes lorsque le médicament est injecté jusqu'à une heure maximum en cas d'ingestion) et que la durée des symptômes est brève (classiquement inférieure à 6 heures).

L'imputabilité extrinsèque est établie à partir des données de la littérature sur son allergénicité ; on sait notamment que les bêtalactamines sont la principale cause d'hypersensibilité médicamenteuse, suivie par les quinolones et les glycopeptides ;

**– des tests cutanés dits « immédiats » :** prick-tests et parfois intradermoréactions. Le prick-test consiste à appliquer sur la face antérieure de l'avant-bras une solution du médicament (disponible sous forme injectable ou préparée par la pharmacie hospitalière pour les médicaments non injectables), et à piquer à travers la goutte avec une aiguille calibrée de façon à introduire une quantité infime du produit à tester dans le derme. Le patient allergique, dont les IgE spécifiques recouvrent la surface des mastocytes cutanés, développe très rapidement une réaction urticarienne qui sera lue à 20 minutes **(*v.* figure)**. Des contrôles négatifs (diluant) et positifs (histamine) sont réalisés et permettent de faire le diagnostic de sensibilisation à l'allergène testé. Les intradermoréactions sont réservées aux services hospitaliers spécialisés ;

**– des tests biologiques :** le dosage d'IgE sériques spécifiques est actuellement possible pour le latex, les curares et certaines bêtalactamines ; le test d'activation des basophiles apporte également aujourd'hui une aide précieuse dans le diagnostic. Il consiste à incuber le sang des patients avec l'allergène puis à détecter par cytométrie de flux les basophiles activés *via* leurs marqueurs membranaires.

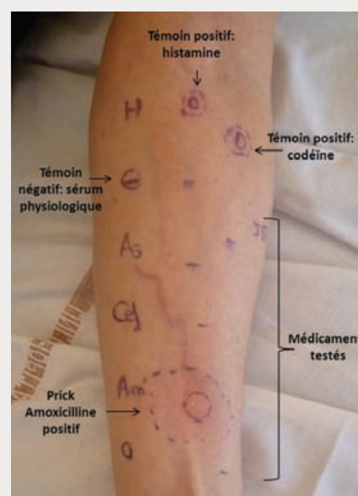



**Figure.** PRICK-TESTS MÉDICAMENTEUX. Le patient a eu une anaphylaxie grade II, 5 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline 1 g en prophylaxie anti-infectieuse après une chirurgie dentaire. Trois médicaments ont été testés : amoxicilline (test positif), ceftriaxone et aspirine (tests négatifs), ainsi que 2 contrôles positifs (histamine et codéine) et un contrôle négatif (diluant des tests).

### Signalement de l'accident

Carte d'allergie, carnet de santé ou certificat provisoire, un document doit être systématiquement remis au patient indiquant le type d'accident (urticaire généralisée, asthme, choc…), le(s) médicament(s) potentiellement en cause qui est (sont) contre-indiqué(s) ainsi que toute la classe apparentée en attendant les explorations allergologiques. Le patient doit être en possession de ce document et doit le présenter à tous les professionnels de santé qui le prennent en charge.

Une déclaration en pharmacovigilance* doit être effectuée par le médecin traitant ou l'allergologue sans attendre les résultats des investigations.

## Diagnostic étiologique et prise en charge à distance : bilan allergologique, éducation thérapeutique et prévention

Tout patient ayant eu un accident anaphylactique doit bénéficier d'un avis spécialisé chez un allergologue afin d'en préciser la cause grâce au bilan allergologique *(v. focus)*, de recevoir des conseils de prévention, de bénéficier d'une éducation thérapeutique. À l'issue de ce bilan, l'allergologue précise les médicaments contre-indiqués à l'intérieur d'une famille, ceux que peut prendre le patient ou les médicaments de remplacement. Dans certains cas où le médicament est indispensable, une induction de tolérance (*v.* p. 986) peut être réalisée en service hospitalier spécialisé.

## Diagnostic différentiel

### Diagnostics différentiels de l'anaphylaxie

Ce sont principalement les autres causes de choc, à savoir le choc cardiogénique, le choc septique et le choc hypovolémique. D'autres diagnostics peuvent être trompeurs : inhalation de corps étranger, malaise vagal ou cardiogénique ou métabolique, réaction générale dans le cadre d'un syndrome carcinoïde, attaque de panique…

>>>

* https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

**Diagnostic différentiel de l'œdème de Quincke**

Ce sont les autres causes d'œdème facial :[9]

– cause infectieuse : érysipèle de la face, staphylococcie maligne de la face, primo-infection herpétique ou zona ;

– œdème facial par eczéma de contact aigu (présence de vésicules en périphérie ?) ;

– angio-œdème urticarien. C'est une urticaire du visage, qui peut être isolée sans urticaire du corps. Il s'accompagne rarement d'atteinte muqueuse oto-rhino-laryngée, et est de très bon pronostic. L'anamnèse (notamment l'absence de contact avec un médicament) et l'absence d'atteinte multiviscérale permet d'éliminer l'anaphylaxie ;

– angio-œdème bradykinique. Rare, il est la conséquence d'un excès de production de bradykinine par déficit congénital (maladie autosomique dominante) ou acquis en inhibiteur de la C1 estérase, à un inhibiteur de C1 estérase non fonctionnel, ou encore à une anomalie du système des kinines. Les formes acquises peuvent être médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], sartans). Cliniquement, l'angio-œdème bradykinique est classiquement mou, non prurigineux, et évolue par crises de 2 à 3 jours. Il ne s'accompagne pas d'urticaire. Il faut le suspecter devant des antécédents familiaux, un début dans l'enfance, des facteurs déclenchants (soins dentaires, estrogènes, IEC), des antécédents personnels de crises douloureuses abdominales pseudo-chirurgicales, l'inefficacité des antihistaminiques et des corticoïdes. Le dosage du C1 inhibiteur pondéral et/ou fonctionnel permet de faire le diagnostic.

**RÉSUMÉ ANAPHYLAXIE SYSTÉMIQUE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE MÉDICAMENTEUX**

Le choc anaphylactique est une réaction d'hypersensibilité immédiate aiguë systémique sévère, touchant deux organes ou plus, et engageant le pronostic vital. Les symptômes surviennent dans les minutes suivant l'administration d'un médicament, d'un aliment ou d'une piqûre d'hyménoptère. Ils sont la conséquence de la dégranulation des mastocytes tissulaires (peau et muqueuses digestives, bronchiques, buccales, ORL et des vaisseaux) et des basophiles du sang libérant l'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Ce chapitre écrit par les allergo-anesthésistes traite en particulier (mais non exclusivement) de l'allergie péri-opératoire. Il concerne donc l'hypersensibilité immédiate dépendant des immunoglobulines E (et plus récemment non-IgE), sa prévention et son traitement.

**SUMMARY DRUG RELATED SYSTEMIC ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTIC SHOCK**

Anaphylactic shock is a systemic immediate hypersensitivity reaction involving 2 or more organs. Symptoms occur in the minutes after the administration of a drug, a food or after hymenoptera sting and are the consequence of the activation of tissue mast cells and blood basophils which release histamine and other inflammatory mediators. This chapter, written by allergo-anesthesists, concerns mostly, but not exclusively, per-anesthetic anaphylaxis, its diagnosis, prevention and treatment.

**RÉFÉRENCES**

1. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy 2013;68:929-37.
2. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:525-46.
3. Prise en charge d'un choc anaphylactique peranesthésique. Affiche SFAR. www.sfar.org
4. Laxenaire MC, Mertes PM, Accidents anaphylactiques. EMC - Médecine, Vol. 1, Issue 1, February 2004, p. 59-69.
5. Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Œdème de Quincke et anaphylaxie. Rev Prat 2012;62:829-35.
6. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immediate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:321-4.
7. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar); Société française d'allergologie (SFA). Prévention du risque allergique per-anesthésique. Ann Fr Anesth Reanim 2011;212-22.
8. Haute Autorité de santé. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. Rapport d'élaboration HAS, octobre 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message___cles.pdf
9. Fain O, Boccon-Gibod I. Œdèmes de la face : quelles causes ? Rev Prat Med Gen 2010;847:665-6.

**Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères**

# Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

BENOÎT BENSAÏD*
LAURENCE VALEYRIE-ALLANORE**
BÉNÉDICTE LEBRUN-VIGNES***
JEAN-FRANÇOIS NICOLAS*
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon, centre de compétences « allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon, Lyon, France.
** Service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor, université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil, France.
*** Centre de pharmacovigilance du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, coordination de pharmacovigilance d'Île-de France, AP-HP, Paris, France.
benoit.ben-said@chu-lyon.fr

Les hypersensibilités retardées aux médicaments peuvent toucher tous les organes mais la peau est certainement celui le plus fréquemment atteint. Elles surviennent quelques heures, jours ou semaines après la prise de médicaments et se manifestent par un exanthème, plus ou moins œdémateux, la survenue de bulles et/ou de décollements cutanés. On parle souvent de « toxidermies » pour décrire ces atteintes cutanées. Le tableau (v. p. 982) donne les caractéristiques des principales toxidermies. Le bilan allergologique qui comprend des tests cutanés (patch-tests et intradermoréactions), des tests biologiques (tests de prolifération et/ou d'activation lymphocytaire) et des tests de réintroduction dans les formes bénignes, permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer aux patients des alternatives thérapeutiques.

## Exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux

L'exanthème maculo-papuleux, encore appelé rash ou toxidermie érythémateuse, représente la forme la plus fréquente et bénigne des réactions cutanées induites par les médicaments.[1] Cependant leur incidence exacte n'est pas connue.

L'exanthème survient de 7 à 21 jours après le début du traitement si le patient n'est pas sensibilisé. Mais ce délai est raccourci à 24 - 48 heures après le début du traitement si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du traitement.

Cliniquement, l'éruption, plus ou moins généralisée, est constituée de macules, de maculo-papules, de papules non fugaces. Les atteintes viscérales sont rares (insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hyperthermie). Le bilan biologique est souvent normal. Cependant, une lymphopénie et une éosinophilie le plus souvent modérée (< 1 500/mm$^3$) sont possibles. La présence de signes systémiques et d'atteinte muqueuse doit faire redouter une toxidermie plus sévère comme un DRESS syndrome *(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)* ou une nécrolyse épidermique toxique.

L'évolution est en général favorable en 1 à 4 semaines après arrêt et élimination du médicament, laissant la place à une desquamation sans séquelle.

Tous les médicaments peuvent induire un exanthème, en particulier les antibiotiques et plus spécialement les pénicillines.

### Diagnostic différentiel

Dans tous les cas il est important d'éliminer un exanthème infectieux, en particulier viral (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] chez l'adulte jeune ou mononucléose infectieuse),[2] en sachant que l'infection et la fièvre sont des cofacteurs souvent nécessaires au développement d'un exanthème médicamenteux. Cette association infection virale et exanthème aux pénicillines est classique au cours de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV ou *human herpes virus*-4 [HHV4]).

## Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le DRESS syndrome, ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une des pathologies allergiques les plus sévères avec une mortalité estimée à 5 %. Son incidence est inconnue excepté pour certains médicaments comme les anti-épileptiques ou elle avoisine les 1/10 000 prescriptions. Une prédisposition génétique spécifique d'une molécule donnée et d'une origine ethnique donnée est actuellement rapportée pour certains médicaments : HLA-A*3101 pour la carbamazépine en Europe, HLA-B*5701 pour l'allopurinol dans la population asiatique.

### Tableau clinique et biologique

L'éruption cutanée du DRESS est très variable, allant d'un exanthème maculo-papuleux transitoire et discret à une érythrodermie œdémateuse avec œdème facial très évocateur. Des éléments purpuriques et pustuleux sont parfois notés et une infiltration cutanée distale est fréquemment observée. L'éruption évolue très >>>

| CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES TOXIDERMIES | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Synonymes** | **Incidence** | **Atteinte cutanée** | **Atteinte systémique** | **Biologie** | **Principaux médicaments** | **Pronostic** |
| **Exanthème** | Toxidermie érythémateuse<br>Rash | Fréquente mais non connue avec certitude | Macules et papules érythémateuses | Rare et modérée (rein, foie) | Lymphopénie et/ou éosinophilie modérées | Antibiotiques | Bon |
| **DRESS** | Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse | 1/10 000 (anti-épileptiques) | Papules infiltrées<br>Érythrodermie<br>Purpura<br>Pustules<br>Œdème facial | Rein<br>Foie<br>Cœur<br>Poumons<br>SAM | Lymphopénie<br>Lymphocytes activés<br>Monocytose | Allopurinol<br>Antiépileptiques<br>Sulfamides<br>Pénicillines | Mortalité 10 %<br>Séquelles |
| **Nécrolyse épidermique toxique** | Syndrome de Lyell | 1 à 3/106 habitants | Érythème diffus<br>Pseudo-cocarde<br>Décollement<br>Signe de Nikolsky<br><br>Atteinte muqueuse sur plusieurs sites | Poumons (SDRA)<br>Digestifs (décollement)<br>Foie<br>Rein<br>Neutropénie | Lymphopénie neutropénie | Allopurinol<br>Antiépileptiques<br>Sulfamides | Mortalité 30 %<br>Séquelles |

**Tableau.** DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

lentement, souvent au-delà de 15 jours ou 1 mois au prix d'une desquamation fine. La fièvre est constante. Une polyadénopathie parfois volumineuse est retrouvée dans 50 % des cas, touchant au moins deux sites.

L'atteinte des organes profonds (70 % des cas), surtout le foie (cytolyse, cholestase) et le rein (néphropathie interstitielle) fait la gravité de la maladie. Cependant, tous les organes peuvent être atteints avec une mention particulière pour les atteintes pulmonaires, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et cardiaques (myocardite) souvent responsables d'une évolution fatale.[3]

## FOCUS Physiopathologie

Exanthèmes, DRESS et nécrolyses épidermiques toxiques impliquent des lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Quand des médicaments sont en cause, les lymphocytes T reconnaissent le complexe médicament/peptide/molécule HLA.[7] Différents types de lymphocytes T CD4 et CD8 producteurs de cytokines de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17) et de lymphocytes cytotoxiques sont retrouvés dans le sang et la peau des patients, en fonction de la présentation clinique et de la sévérité. Les formes les plus sévères (DRESS et nécrolyse épidermique) sont dues à des lymphocytes T CD8+ capables de libérer dans la peau (nécrolyse) et les organes profonds (DRESS) des molécules cytotoxiques comme le granzyme B ou la granulysine, comme le montrent les travaux expérimentaux chez l'animal où l'injection de granulysine intradermique induit en 5 heures une nécrolyse épidermique.[8]

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/mm³ (parfois majeure > 20 000), la présence de lymphocytes activés et une monocytose sont caractéristiques de la maladie. Des réactivations d'*Herpes virus* latents (HHV4/EBV, HHV5/cytomégalovirus, HHV6, HHV7) sont fréquemment retrouvées et seraient pour certains un cofacteur primordial pour le développement du DRESS[4].

Le DRESS survient classiquement dans un délai de 2 à 6 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont l'allopurinol, les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens et les antibiotiques de type pénicillines.

### Diagnostic différentiel

La présentation clinique évoque avant tout une infection aiguë. L'absence de médicaments imputables et l'association aux virus *Herpes* doit faire évoquer l'hypothèse virale.

Un sepsis sévère doit être éliminé par des prélèvements bactériologiques adaptés.

Enfin, en cas de persistance, un lymphome T cutané doit être éliminé par une recherche de clonalité sanguine ou un prélèvement ganglionnaire.

## Nécrolyse épidermique toxique

La nécrolyse épidermique est la toxidermie la plus grave avec une mortalité de 23 % à l'échelle européenne. Son incidence est rare : 1 à 3 cas par million d'habitants. Les




**Figure.** ASPECT CLINIQUE DES TOXIDERMIES
1. Nécrolyse épidermique toxique : décollement cutané, signe de Nikolsky
2. DRESS : érythème et œdème facial
3. Érythème pigmenté fixe bulleux
4. Érythème polymorphe
5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée
6. Dermatose à immunoglobuline A linéaire
7. Toxidermie érythémateuse, exanthème

facteurs de risque associés à la survenue de ce type de toxidermie sont l'immunodépression (infection par le VIH), les cancers et l'auto-immunité (lupus). Une prédisposition génétique spécifique de médicament pour un patient selon ses origines est démontrée pour certaines molécules telles que la carbamazépine associée à l'haplotype HLA-B*1502 chez les patients d'origine taïwanaise et l'allopurinol avec HLA-B*5801 dans cette même population. Cependant, ces résultats ne sont que partiellement applicables à la population européenne.

La réaction immunitaire est due à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui induisent la mort des kératinocytes et plus généralement des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses : la nécrose de l'épithélium labial, nasal, oculaire, génital est fréquente mais elle peut aussi toucher les épithéliums des voies aériennes supérieures, de l'arbre trachéo-bronchique et du tube digestif.

Une cause médicamenteuse est trouvée de façon probable ou certaine dans 70 % des cas. Allopurinol, antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine) et sulfamides antibactériens sont les molécules principalement responsables. Cependant, d'autres médicaments comme les oxicams ou des chimiothérapies ont été rapportés à l'origine de nécrolyse épidermique. Dans les 30 % des cas restants : 20 % ont un médicament possiblement responsable et dans 10 % des cas il n'y a aucun médicament. Le rôle de facteurs environnementaux est alors discuté. Au sein de ces 10 %, quelques cas sont secondaires à une infection à *Mycoplasma pneumoniæ* notamment chez les enfants.

## Tableau clinique

Le patient a une perte d'épithélium plus ou moins étendue pouvant faire ressembler à l'aspect clinique d'un brûlé. Le pourcentage de surface épidermique décollée définit de façon arbitraire les trois entités de la nécrolyse épidermique toxique : syndrome de Lyell (> 30 % de la surface cutanée est décollée), syndrome de chevauchement (10 à 30 %) et syndrome de Stevens-Johnson (< 10 % de surface décollée). Un score prédictif de mortalité (appelé SCORTEN) a été élaboré permettant d'anticiper la sévérité de l'éruption dès l'admission ; il permet d'orienter spécifiquement et précocement le patient.[5]

L'éruption cutanée se caractérise par des pseudo-cocardes à prédominance axiale, d'extension progressivement centrifuge ou par un érythème diffus d'emblée compliqué secondairement de décollement cutané, dit « en linge mouillé » caractérisé par le signe de Nikolsky (décollement cutané au frottement léger de l'épiderme) en peau saine périlésionnelle.

>>>

B. Bensaïd et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Valeyrie-Allanore et B. Lebrun-Vignes n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

Il s'y associe systématiquement une altération de l'état général avec fièvre (supérieure à 40 °C), douleurs cutanées, picotements oculaires, buccaux ou génitaux. L'atteinte muqueuse est caractéristique de la maladie et peut précéder l'atteinte cutanée. La nécrolyse épidermique peut atteindre tous les épithéliums de recouvrement. Ainsi, une atteinte pulmonaire sous la forme d'un SDRA survient dans 25 % des cas. Une atteinte digestive reste rare et se manifeste sous la forme d'une diarrhée, d'un iléus ou de reliquats d'épithélium dans les fèces, elle est de pronostic péjoratif.

Du point de vue biologique, une lymphopénie profonde est la règle. Une neutropénie, constituant un facteur péjoratif, est à rechercher. L'insuffisance rénale d'origine fonctionnelle est fréquemment observée.

### Diagnostic différentiel

Ils sont représentés par le syndrome d'épidermolyse staphylococcique *(staphylococcal scaled skin syndrome)* et les dermatoses bulleuses auto-immunes de type pemphigus, dermatose à immunoglobuline A linéaire. D'autres toxidermies sévères (érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, DRESS syndrome, ou pustulose exanthématique aiguë généralisée) peuvent mimer une nécrolyse épidermique toxique par œdème cutané diffus ou coalescence des pustules. Cependant l'atteinte d'au moins deux sites muqueux, d'un signe de Nikoslky et de signes généraux sévères dans un contexte de nouvelle prise médicamenteuse orientent vers la nécrolyse épidermique.

## FOCUS Les dermatoses bulleuses toxiques

Les toxidermies sévères constituent un spectre de 7 maladies reconnues par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le plan maladies rares sous l'acronyme DBT (dermatoses bulleuses toxiques) :
– nécrolyse épidermique toxique, regroupant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ;
– DRESS syndrome ;
– pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
– érythème pigmenté fixe généralisé ;
– érythème polymorphe majeur ;
– dermatose à IgA linéaire ;
– autres toxidermies érythémateuses sévères ne répondant pas aux critères diagnostiques d'entité spécifique des 6 autres maladies. Les toxidermies sévères sont des maladies rares (incidence estimée à 1 à 3 cas par million d'habitants/an pour la nécrolyse épidermique toxique, 1 pour 10 000 pour le DRESS aux anticonvulsivants mais inconnue pour la pustulose exanthématique aiguë généralisée) mais graves (23 % mortalité pour la nécrolyse, 2 à 10 % pour les DRESS et pustuloses).[9-12]

Dans le but d'améliorer la prise en charge des toxidermies sévères, une organisation en réseau de soins a été préconisée par la HAS. Ainsi un centre de référence national des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques a été labellisé à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) en 2005 et 7 centres de compétences régionaux ont été créés en 2009.

## Prise en charge des toxidermies

L'arrêt précoce du ou des médicaments dont on suspecte la responsabilité (médicaments dits imputables) est indispensable et est corrélée à la survie du patient dans les formes sévères. Dans les exanthèmes simples, le médicament peut être poursuivi s'il est indispensable à condition de pouvoir surveiller régulièrement le patient sur le plan clinique et biologique (éosinophilie, fonction rénale et hépatique). Le médicament est arrêté si des signes extracutanés apparaissent.

L'examen histologique d'une biopsie cutanée montre : dans les exanthèmes et les DRESS, une nécrose kératinocytaire, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire +/- éosinophilie avec des lymphocytes activés ; dans les nécrolyses épidermiques, une nécrose complète de l'épiderme.

Le traitement des exanthèmes et des DRESS peu sévères repose sur une corticothérapie locale forte de niveau III/IV. Dans les formes sévères des DRESS (atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire, syndrome d'activation macrophagique une corticothérapie générale d'une dose minimale de 1 mg/kg doit être proposée avec une décroissance progressive du fait du risque de rebond.[6] La place des antiviraux et des immunoglobulines intraveineuses en association aux corticoïdes (leur utilisation seule est proscrite) est à discuter.

Le traitement des nécrolyses épidermiques est symptomatique :[7] réhydratation adaptée à la surface de décollement, comme dans les brûlures sévères ; avis ophtalmologique pour déterminer si l'atteinte nécessite la pose d'anneaux cornéens pour améliorer le pronostic fonctionnel ; le traitement cutané repose sur les émollients et les pansements hydrocellulaires ; une prise en charge optimale de la douleur (morphine) est nécessaire.

Le suivi des patients est indispensable pour dépister et traiter les séquelles qui surviennent dans 15 % des DRESS (notamment rénales, hépatiques, cardiaques ou auto-immunes)[5] et presque 100 % des nécrolyses épidermiques (notamment cutanées, ophtalmologiques [opacités et cicatrices cornéennes, risque de cécité], gynécologiques [cicatrices, dyspareunies], psychiatriques [syndrome de choc post-traumatique] et stomatologiques [pertes de dents], pneumologiques).

## Imputabilité médicamenteuse

Une analyse fine des prises médicamenteuses dans les semaines et jours précédant la toxidermie (3 mois pour le DRESS, 2 mois pour la nécrolyse épidermique, 1 mois pour l'exanthème maculo-papuleux) est nécessaire et réalisée en collaboration avec les centres de pharmacovigilance. La démarche d'imputabilité d'un médicament dans une pathologie s'appuie sur des critères intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (bibliographiques).

À l'issue de cette démarche, des conseils sont donnés

au patient et à son médecin concernant les médicaments à ne plus prendre (médicaments imputables et ceux de la même famille à vie) et les médicaments qui peuvent être repris. Une carte d'allergique est délivrée au patient. Dans certains cas d'exanthème non sévère où le médicament imputable est absolument nécessaire, celui-ci peut être redonné au patient en utilisant un protocole d'induction de tolérance (v. p. 986).

**RÉSUMÉ EXANTHÈMES MÉDICAMENTEUX ET TOXIDERMIES SÉVÈRES**

Les toxidermies sont des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments. Leur présentation clinique et leur sévérité sont très diverses, allant des exanthèmes médicamenteux fréquents et bénins aux toxidermies rares mais sévères, touchant les organes profonds dans le cas du DRESS syndrome, ou aboutissant à un décollement cutané dans la nécrolyse épidermique toxique. Les diagnostics différentiels principaux sont les infections, en particulier virales, qui peuvent donner des tableaux cliniques identiques à ceux induits par les médicaments.

**SUMMARY DRUG INDUCED EXANTHEMA AND SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS**

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) are delayed hypersensitivities. Their clinical presentation and severity are very diverse ranging from the frequent and benign exanthemas to the rare but severe CADR involving deep organs in the case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or leading to skin bulla and epidermal detachment in toxic epidermal necrolysis. The main differential diagnoses are infections, especially viral ones, which could give clinical symptoms identical to those occurring in CADR.

## FOCUS Bilan allergologique des toxidermies

Le bilan allergologique des toxidermies n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés. Il est pratiqué 3 mois (à au moins 6 mois pour les DRESS et les nécrolyses épidermiques) après la résolution complète de la toxidermie. Les tests cutanés et des tests immunobiologiques permettent de faire le diagnostic de toxidermie, c'est-à-dire de confirmer la responsabilité du médicament dans l'accident, et son origine, c'est-à-dire de caractériser le médicament responsable de l'accident.

Les tests cutanés (épicutanés [patchs tests] et/ou intradermoréactions) sont réalisés avec les molécules les plus imputables. Ils sont lus 48 et 72 heures après leur pose sur la peau saine du patient et sont positifs s'ils induisent une réaction eczématiforme localisée. La positivité des tests cutanés est un argument fort pour la responsabilité du médicament dans l'accident. À l'inverse, leur négativité n'exclut pas une toxidermie. La valeur diagnostique des tests cutanés dépend de la nature de la toxidermie et du type de médicament. Elle est bonne dans les exanthèmes et les DRESS (60-100 % de positivité),[1] plus faible dans la nécrolyse épidermique toxique (25 % de positivité seulement). Elle est excellente pour les bêtalactamines et très mauvaise pour l'allopurinol.

Les tests immunobiologiques (tests Elispot et tests de prolifération lymphocytaire) sont encore du domaine de la recherche mais semblent aussi sensibles et spécifiques que les tests cutanés.[1] Ils permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques de médicaments dans le sang des patients allergiques.

**RÉFÉRENCES**

1. Friedmann PS, Pickard C, Ardern-Jones M, Bircher AJ. Drug-induced exanthemata: a source of clinical and intellectual confusion. Eur J Dermatol 2010;20:255-9.
2. Biesbroeck L, Sidbury R. Viral exanthems: an update. Dermatol Ther 2013;26:433-8.
3. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study.Br J Dermatol 2013;169:1071-80.
4. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. Sci Transl Med 2010;25;2:46-62.
5. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Ann Dermatol Venereol 2010;137:703-8.
6. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2006;126:272-6.
7. Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
7. Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: important new piece to end the puzzle. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1277-8.
8. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med 2008;14:1343-50.
9. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study.Br J Dermatol 2013;169:1071-80.
10. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. Sci Transl Med 2010;25;2:46-62.
11. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2006;126:272-6.
12. Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
13. Rozières A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy 2009;64:534-42.

**Induction de tolérance aux médicaments**

# D'excellents résultats quand le médicament est indispensable

**FLORENCE HACARD**
**FRÉDÉRIC BÉRARD**
Service allergologie et immunologie clinique, Hôpitaux de Lyon, CH Lyon-Sud, université Lyon 1, Inserm U1111/CIRI, Pierre-Bénite, France.
florence.hacard@chu-lyon.fr
frederic.berard@chu-lyon.fr

F. Bérard et F. Hacard déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Que l'hypersensibilité soit allergique ou non allergique, il peut arriver que le médicament soit indispensable à un patient, sans possibilité de remplacement. L'induction de tolérance est alors un moyen permettant la prise d'un traitement en forçant l'organisme à tolérer ce médicament. Elle est particulièrement adaptée aux chimiothérapies anticancéreuses, à l'aspirine et aux antibiotiques.

## Synonymes

Immunothérapie allergénique, immunothérapie spécifique, désensibilisation ou induction de tolérance, tous ces termes sont synonymes et ont pour but de permettre à un patient hypersensible de pouvoir être à nouveau exposé à un allergène sans déclencher de réaction d'hypersensibilité. Le principe de l'immunothérapie spécifique dans l'allergie respiratoire et de la désensibilisation dans l'allergie alimentaire est identique à celui de l'induction de tolérance aux médicaments. De plus, les données physiopathologiques récentes confirment des mécanismes similaires et des cibles communes : les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs.

## Principe et objectif de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance permet à un patient hypersensible de tolérer un médicament en lui administrant des doses faibles progressivement croissantes jusqu'à la dose complète thérapeutique.[1] Les données sur l'efficacité et la tolérance de l'induction de tolérance aux médicaments sont solides notamment concernant les réactions d'hypersensibilité immédiates pour les médicaments suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, immunobiologiques et chimiothérapies (*v.* p. 969).[2] Cependant les protocoles sont aussi nombreux et variés que les équipes médicales les réalisant.

L'induction de tolérance est limitée dans le temps. Il est actuellement impossible de rendre un patient tolérant à un médicament de façon définitive. En cas d'interruption de la prise du médicament à l'issue d'un protocole d'induction de tolérance réussi, la tolérance est rompue et le protocole doit être recommencé si le médicament doit être repris. Cette tolérance temporaire doit être expliquée au patient pour que l'observance du traitement soit garantie.[3]

## Mécanismes de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance induit un ensemble de modifications cellulaires et moléculaires qui aboutissent, à l'issue du protocole, à l'augmentation du seuil d'activation des mastocytes et à l'activation des lymphocytes régulateurs/suppresseurs.

### Tolérisation mastocytaire et basophile

L'augmentation du seuil d'activation des mastocytes les empêche de dégranuler et donc d'initier une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la tolérisation des mastocytes : l'exposition des mastocytes à l'allergène à faible dose induit l'internalisation des FcεRI, récepteurs de forte affinité pour les immunoglobulines (Ig) de type E, les rendant indisponibles ; la déplétion en médiateurs préformés par activation chronique suboptimale des mastocytes ; l'effet suppresseur direct de lymphocytes T régulateurs sur les mastocytes les rendant moins sensibles à l'activation ; la stabilisation des récepteurs de membrane mastocytaire conduisant à une abrogation complète des différentes phases d'activation.[4-7]

### Inhibition de l'activation mastocytaire/basophile par les IgG4

L'administration de l'allergène à faible dose induit des IgG4 spécifiques qui vont capter l'allergène et l'empêcher d'interagir avec les mastocytes, prévenant ainsi la réaction d'hypersensibilité.

### Production de cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et TGFß

Les protocoles d'induction de tolérance induisent la production d'interleukine 10 (IL-10) et de *transforming growth factor beta* (TGFß), deux cytokines immunosuppressives qui inhibent l'activation des lymphocytes T, augmentent la sécrétion des IgG4 et limitent l'activation mastocytaire.[8]

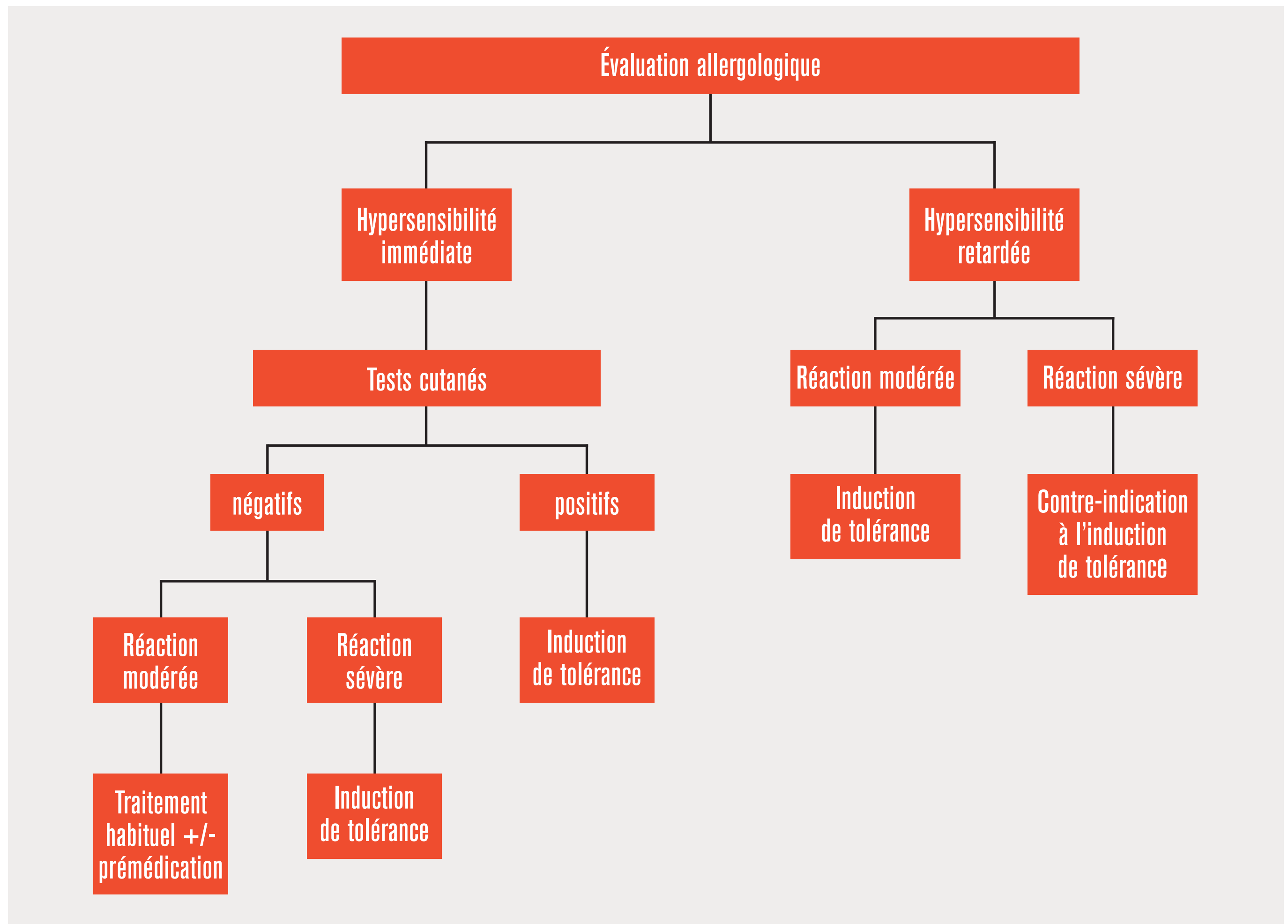



**Figure.** ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.
La figure expose la démarche clinique permettant de poser l'indication d'induction de tolérance qui est fonction de la sévérité de l'accident et du caractère allergique ou non de la réaction.
Les indications d'induction de tolérance sont les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et les hypersensibilités retardées non sévères (exanthèmes maculo-papuleux, érythèmes pigmentés fixes, érythèmes polymorphes).

### Les lymphocytes T régulateurs (CD4+)

Les lymphocytes T régulateurs, producteurs d'IL-10, sont augmentés lors d'une induction de tolérance. Ils empêchent ou limitent le développement de la réponse d'hypersensibilité immédiate et retardée.[9, 10]

## Mise en place d'une induction de tolérance

Les travaux cliniques concernent quasi exclusivement les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. De rares cas cliniques sont disponibles pour les réactions d'hypersensibilité semi-retardées (de types II et III). Nous n'aborderons donc ici que les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées aux médicaments.

### Poser l'indication

L'anamnèse sur la réaction d'hypersensibilité associée à un bilan allergologique permet de mettre en évidence le mécanisme en cause, allergique ou non.
Le médicament pour lequel une tolérance sera induite doit être nécessaire et indispensable sans alternative possible. L'induction de tolérance est proposée (*v. figure*) pour les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et pour les hypersensibilités retardées peu sévères. Les raisons de cette prise en charge différente tiennent dans le délai de survenue des réactions : en cas d'échec de l'induction de tolérance, l'hypersensibilité immédiate se développera lors de l'hospitalisation alors que les réactions d'hypersensibilité retardée surviendront plusieurs heures ou jours après la sortie du >>>

| PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION À L'ASPIRINE | | |
|---|---|---|
| Heure | Jour 1 | Jour 2 |
| 8h | 20-40 mg | 100-160 mg |
| 11h | 40-60 mg | 160-365 mg |
| 14h | 60-100 mg | 365 mg |

**Tableau 1.** D'après la réf. 15.

| EXEMPLE DE PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION INTRAVEINEUSE DE LA CEFTAZIDINE APPLIQUÉ À 23 PATIENTS (83 INDUCTIONS DE TOLÉRANCE DONT 90 % AVEC ATTEINTE DE LA DOSE TOTALE) | | |
|---|---|---|
| Numéro de dose | Temps en min | Dose en mg de ceftazidine dans 45 mL de NaCl 0,9 % |
| 1 | 0 | 0,0036 |
| 2 | 20 | 0,036 |
| 3 | 40 | 0,36 |
| 4 | 60 | 3,6 |
| 5 | 80 | 36 |
| 6 | 100 | 360 |
| 7 | 120 | 3 600 |

**Tableau 2.** D'après la réf. 2.

patient ; et dans les capacités de traitement d'une réaction qui surviendrait au cours de l'induction de tolérance : l'adrénaline traitera rapidement une hypersensibilité immédiate ; aucun traitement n'est standardisé pour prendre en charge une hypersensibilité retardée induite par l'induction de tolérance.

### Rechercher les contre-indications

La grossesse, les hypersensibilités retardées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ou DRESS *(drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome)* contre-indiquent l'induction de tolérance.

### Évaluer les risques éventuels d'échec de l'induction de tolérance

Un traitement bêtabloquant ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut occasionner des résistances aux injections d'adrénaline.

Le degré de sévérité de la réaction d'hypersensibilité immédiate motive l'induction de tolérance. Une pathologie instable associée peut se décompenser (asthme déséquilibré, affections cardio-vasculaires sévères) lors de l'induction de tolérance.

## Induction de tolérance en pratique

Le protocole est débuté en milieu hospitalier dans un service formé à la réanimation médicale. Le recueil du consentement du patient est indispensable après l'avoir informé du risque de réactions à l'initiation de l'induction de tolérance.

### En cas d'hypersensibilité immédiate aux médicaments

**Aspirine.** L'aspirine peut être indispensable dans certaines situations en particulier comme antiagrégant plaquettaire. L'hypersensibilité immédiate à l'aspirine, longtemps appelée « intolérance » s'exprime de différentes façons : bronchospasme, aggravation d'un asthme préexistant (syndrome de Fernand-Widal si associé à une polypose naso-sinusienne), urticaire, angio-œdème, choc. Près de 20 % des patients traités par aspirine ou AINS peuvent développer des réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'induction de tolérance à l'aspirine a fait l'objet de très nombreux travaux principalement des pneumo-allergologues en raison d'asthmes induits par l'aspirine,[12, 13] et des dermato-allergologues en raison d'urticaires et d'angio-œdèmes induits.[14, 15]

En cas d'asthme induit par l'aspirine mais d'indication absolue à cette molécule, l'induction de tolérance débute par une prémédication par antileucotriènes (qui diminuent les réactions pulmonaires), le maintien des bêta-2 mimétiques et l'arrêt des antihistaminiques (qui peuvent masquer des signes d'anaphylaxie). Les modalités du protocole sont décrites dans le **tableau 1**.[16] La dose de départ est en moyenne de 30 mg d'aspirine puis une augmentation par paliers est réalisée toutes les 3 heures jusqu'à la dose cumulée de 365 mg. Ce protocole a été appliqué chez plus de 1 500 patients, seulement 3 (0,002 %) ont eu des réactions sévères nécessitant de l'adrénaline. Les réactions observées étaient une rhino-conjonctivite (90 %), des signes pulmonaires et laryngés (43 %), digestifs (23 %) et cutanés (10 %). Ces symptômes n'ont pas empêché la poursuite du protocole en le reprenant au palier inférieur.

**Chimiothérapies.** Des travaux[17, 18] ont montré l'existence d'un modèle *in vitro* de tolérisation des mastocytes qui a permis de proposer les bases mécanistiques d'un protocole d'induction de tolérance rapide appliqué aux patients ayant une hypersensibilité immédiate aux chimiothérapies.[19] Il est proposé de réintroduire le médicament en 12 étapes en commençant au millième ou dix-millième de la dose à administrer et en doublant les doses toutes les 15 minutes pour aboutir à l'administration de la dose totale en 6 heures. Un protocole en 16, voire 20 étapes est proposé en cas de réaction initiale sévère.[17, 18] Sur 413 inductions de tolérance (98 patients), 67 % n'ont eu aucune réaction, 27 % des réactions modérées et 6 % ont eu des réactions sévères sans conséquence fatale. L'adrénaline n'a été utilisée qu'une fois. En cas de réaction durant l'induction de tolérance, celle-ci était reprise au palier inférieur en intensifiant la prémédication par antihistaminiques, antileucotriènes, corticoïdes, voire aspirine et le délai entre chaque palier était allongé.

**En cas d'hypersensibilité retardée aux médicaments**

De nombreux protocoles d'induction de tolérance ont été proposés avec un taux de réussite évalué à 80 %.[18] Cependant, il n'existe aucune étude contrôlée. L'*European Network on Drug Allergy* et l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Allergy Interest Group* ont réalisé une revue de la littérature pour uniformiser les opinions à propos de l'induction de tolérance aux antibiotiques dans les hypersensibilités retardées.[20]

Une prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes reste encore controversée et nécessite des études supplémentaires.[20]

**Antibiotiques.** La voie parentérale est à privilégier en raison des facilités d'administration. La dose de départ, la durée du protocole et la rapidité de l'augmentation des doses varient selon les équipes mais une augmentation trop rapide des doses peut induire une récidive de l'hypersensibilité.[21] Une étude rétrospective a recensé 275 cas d'induction de tolérance aux antibiotiques chez 42 patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée à ces antibiotiques : 250 (91 %) ont été des succès, 25 ont occasionné des réactions modérées dans les premières 48 heures. Un exemple de protocole d'induction de tolérance à la ceftazidine est décrit dans le tableau 2.[22]

## CONCLUSION

L'induction de tolérance est une véritable aide thérapeutique pour les patients pour qui le traitement est indispensable et irremplaçable. Elle fait intervenir des mécanismes systémiques de tolérance immunitaire qui sont de mieux en mieux compris, que ce soit dans les hypersensibilités immédiates ou dans les hypersensibilités retardées. Les travaux récents d'immunologie fondamentale et clinique ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de la réponse allergique ainsi que de l'effet thérapeutique de l'induction de tolérance en montrant en particulier que les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs sont les cellules à cibler pour une efficacité optimale de l'induction de tolérance. À ce jour, il paraît possible de développer des protocoles d'induction de tolérance universels pour homogénéiser les pratiques.

## RÉFÉRENCES


1. Gollapudi RR, Terstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA 2004;292:3017-23.
2. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy 2011;4:1679-89.
3. Thomson Healthcare. Micromedex database : Drugdex drug evaluation. 2010;ASA 143.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to allergens. Clin Exp Allergy 2011;41:1235-46.
5. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:29-39.
6. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. Clin Exp Allergy 1995;25:896-902.
7. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. Eur J Immunol 2011;41:1004-13.
8. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. Lancet 2004;363:608-15.
9. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. Immunity 2008;29:771-81.
10. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A, et al. ICOS is a marker for highly suppressive antigen-specific T cells sharing features of Th17/Th1 and regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 2010;126:280-9.
11. Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:476-81.
12. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:161-6.
13. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. Ther Adv Drug Saf 2011;2:263-70.
14. Nicolas JF, Cousin F, Thivolet J. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext, EJD Book Series, 2001.
15. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:263-6.
16. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 2014;133:286-7.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-80.
18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.
19. Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. Eur J Immunol 2011;41:1004-13.
20. Scherer K1, Brockow K, Aberer W, et al.; The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013;68:844-52.
21. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. Intern Med 2010;49:2297-3012.
22. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:282-5.



**RÉSUMÉ INDUCTION DE TOLÉRANCE AUX MÉDICAMENTS**

Il est maintenant possible de donner à un patient les médicaments dont il a absolument besoin même si ces médicaments ont par le passé été responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Pour cela, il existe des protocoles dits d'induction de tolérance qui reposent depuis peu sur des bases expérimentales physiopathologiques fortes. Nous prenons pour exemple l'hypersensibilité immédiate à l'aspirine/AINS et aux chimiothérapies anticancéreuses ainsi que l'hypersensibilité retardée non sévère aux antibiotiques pour lesquels l'induction de tolérance donne des résultats excellents.

**SUMMARY DRUGS DESENSITIZATION**

We now have the means to give a patient the drug he absolutely needs even if these have been responsible for immediate or delayed hypersensitivity reactions. We use so-called « desensitization protocols » which rely on strong experimental pathophysiological bases. We take as examples immediate hypersensitivity to aspirin/NSAID and chemotherapy and non-severe delayed hypersensitivity to antibiotic for which tolerance induction gives excellent results.

DOSSIER

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

DOSSIER ÉLABORÉ AVEC LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU Pr JEAN-FRANÇOIS NICOLAS,*
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
jean-françois.nicolas@chu-lyon.fr


© DR

Les médicaments peuvent induire différents types de réactions immunologiques qui, avec les hypersensibilités non allergiques, représentent 15 % de l'ensemble des effets indésirables des médicaments. L'hypersensibilité non allergique, la plus fréquente, ressemble à de l'allergie sans mécanisme immunologique prouvé.[1] Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments affectent 7 % de la population générale et sont un problème sérieux pour les patients et leurs médecins en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. Elles peuvent aussi être une cause de retrait de ces médicaments (par exemple buféxamac, glafénine, propacétamol, tétrazépam). Si les éruptions urticariennes et les exanthèmes sont les principales manifestations, il existe beaucoup d'autres présentations cliniques de l'hypersensibilité aux médicaments. >>>

SOMMAIRE

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

**JEAN-FRANÇOIS NICOLAS,***
**THIERRY VIAL,****
**JEAN-PIERRE DUBOIS*****
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
** Service centre antipoison, centre de pharmacovigilance, Hospices civils de Lyon, Lyon, France.
*** Collège universitaire de médecine générale, université Claude-Bernard-Lyon-1, Lyon, France.
jean-françois.nicolas@chu-lyon.fr

On note à la fois un sous-diagnostic de ces hypersensibilités, par non-déclaration des cas les plus bénins, et un surdiagnostic, par utilisation systématique du terme « allergie » devant des symptômes survenant au cours d'un traitement. Un faux diagnostic d'allergie fondé exclusivement sur l'histoire clinique peut limiter les indications thérapeutiques chez les patients et conduire à une perte de chance par l'utilisation de médicaments moins efficaces, plus dangereux ou plus coûteux. De plus, une allergie à un médicament peut laisser penser que le patient est allergique à tous les médicaments de la même classe.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient allergiques ou non. Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en médecine générale, que ce soit le cas d'un patient qui appelle pour une urticaire généralisée avec œdème du visage à la suite de la prise d'amoxicilline ou, cas encore trop fréquent, du carnet de santé d'un enfant ou du dossier clinique d'un patient adulte où est noté *« allergie à l'iode, à l'aspirine et à la pénicilline »*.

L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10 % des cas.[2] C'est la raison pour laquelle devant une réaction d'allure allergique à un médicament il ne faut pas porter le diagnostic d'« allergie » (qui fait peur aux patients et aux médecins) mais celui d'« hypersensibilité ». C'est bien le terme « hypersensibilité à… » qu'il faut noter sur le carnet de santé et dans le dossier et pas « allergie à… ».

Devant ces patients hypersensibles, le médecin généraliste a deux alliés de choix : l'allergologue qui peut l'aider à établir un diagnostic précis complété par un bilan allergologique permettant de tester les médicaments en cause, d'établir la réalité d'une allergie ou non et d'autoriser dans tous les cas la prise de médicaments lorsque ceux-ci sont indispensables à la santé du patient ;[2] les praticiens du centre de pharmacovigilance qui aident à la démarche d'imputabilité des médicaments dans l'accident et proposent des médicaments de remplacement.[3]

**DEVANT UNE RÉACTION D'ALLURE ALLERGIQUE, PRÉFÉRER LE TERME « HYPERSENSIBILITÉ À… » PLUTÔT QU' « ALLERGIE À… »**

Ce dossier sur l'hypersensibilité aux médicaments s'adresse aux praticiens confrontés à des patients développant (ou ayant développé) des réactions dites « allergiques ». Il a pour but de donner des définitions de l'hypersensibilité aux médicaments allergiques et non allergiques et des éléments de physiopathologie, de décrire les formes les plus fréquentes (et les moins sévères) d'hypersensibilité aux médicaments que sont l'urticaire/angio-œdème et les exanthèmes ainsi que les présentations cliniques sévères du choc anaphylactique et des toxidermies graves. C'est aussi l'occasion de rappeler que la notification des effets indésirables graves à son centre de pharmacovigilance est une obligation.

J.-F. Nicolas, J.-P. Dubois et T. Vial déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

**RÉFÉRENCES**

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.
2. Bensaid B, Hacard F, Rozières A, Bérard F, Nicolas JF. Hypersensibilités aux médicaments. Rev Prat Med Gen 2014;28(927):632.
3. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription : rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. Presse Med 2000;29:115-8.

## Hypersensibilité aux médicaments : définitions et mécanismes

# Seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques

AXEL VILLANI*
PASCAL DEMOLY**
JEAN-FRANÇOIS NICOLAS***
* Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France.
** Département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier et université de Paris Sorbonne, France.
*** Service Allergologie et immunologie clinique, CHU Lyon-Sud, Inserm U1111-CIRI, université Lyon-1, Lyon, France.
jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques ressemblant cliniquement à de l'allergie induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient réellement de mécanismes allergiques, c'est-à-dire immunologiques, ou non.

## Hypersensibilité allergique et non allergique

### Hypersensibilité allergique (synonyme : allergie)

La réaction implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'est immunisé et a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident. L'allergie est problématique, car les accidents peuvent être sévères et menacer la vie. Heureusement, l'allergie est rare, et seuls 10 % des patients hypersensibles aux médicaments sont allergiques.

L'immunisation a lieu dans les organes lymphoïdes par la présentation des médicaments par les cellules dendritiques aux lymphocytes T et par l'activation des lymphocytes B qui lient le médicament. L'immunité cellulaire et humorale est alors activée, ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité dont la qualité dépend de l'environnement en cytokines lors de cette activation : anticorps IgE ou IgG spécifiques produits par les lymphocytes B ayant maturé en plasmocytes ; lymphocytes T CD4 et/ou CD8 de type 1 (interféron gamma [IFNγ]), de type 2 (interleukine [IL]-4 et IL-13) ou de type 17 (IL-17, IL-22).

La réaction allergique est due soit aux anticorps, soit aux lymphocytes T, selon la classification modifiée de Gell & Coombs (fig. 1). Les immunoglobulines (Ig) de type E sont responsables de réactions d'hypersensibilité allergique immédiates (type I), les anticorps IgG de réactions de type II et III et les lymphocytes T de réactions d'hypersensibilité allergique retardée (type IV). En pratique, seules les réactions de type I et IV sont bien connues et détaillées dans ce dossier. Les hypersensibilités de type II et III aux médicaments sont très mal connues et semblent beaucoup plus rares. Elles s'expriment par exemple par des cytopénies dites immuno-allergiques (type II) ou des pseudo-maladies sériques (type III). Ainsi, l'allergie aux médicaments ne se limite pas aux réactions dues aux IgE.

### Hypersensibilité non allergique (synonymes anciennement utilisés : pseudo-allergie, intolérance, idiosyncrasie)

La réaction implique l'immunité innée dite naturelle. Le patient hypersensible non allergique n'est pas immunisé. Il n'a pas développé d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament. L'hypersensibilité non allergique est de loin la plus fréquente (90 % des accidents) et dans la majorité des cas bénigne.

Elle peut être due à différents mécanismes, encore incomplètement compris :
– pharmacologique ; les exemples sont nombreux. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en bloquant la voie des cycloxygénases induisent une production accrue de leucotriènes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent la libération de kinines. Certains médicaments peuvent se fixer sur des récepteurs mastocytaires induisant leur activation et la libération d'histamine. La codéine interagit avec les récepteurs des opiacés. Les quinolones, les curares, les peptides analogues et antagonistes de la somatostatine et de LH-RH interagissent avec un récepteur protéine G appelé MRGPRX2. Leucotriènes, kinines, histamine sont des molécules inflammatoires. La pharmacogénétique devrait à terme expliquer les susceptibilités individuelles ;
– adjuvant ; les médicaments sont des produits chimiques (xénobiotiques) doués de propriétés pro-inflammatoires. L'effet adjuvant (effet « toxique ») va s'exprimer chez des individus particulièrement sensibles. La sensibilité à l'effet adjuvant des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistants à tout) et de beaucoup de cofacteurs présents au moment de la réaction d'hypersensibilité. Le médicament adjuvant active les cellules de l'organisme (en particulier les cellules endothéliales, les mastocytes) et induit la >>>

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

| CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TYPE I | TYPE II | | TYPE III | TYPE IV | | | |
| IgE | IgG | | IgG | CD4 Th1 | CD4 Th2 | CD4 Th17 | CD8 cytotoxique |
| Ag solubles | Ag cellulaires ou matriciels | Récepteurs cellulaires | Ag solubles | Ag solubles | Ag solubles | | Ag cellulaires |
| Mastocyte | Complément, phagocytes, NK | Ac altèrant la signalisation | Complément, phagocytes | Macrophages | Éosinophiles | Neutrophiles | Cytotoxicité |
| EXEMPLES DE MALADIES | | | | | | | |
| Rhinite, asthme, anaphylaxie | Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique | Thyroïdite, myasthénie | Lupus érythémateux, maladie sérique | Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine) | Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique | Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn | Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade |
| ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS | | | | | | | |
| Choc anaphylactique | Cytopénie médicamenteuse | | Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique | Exanthème, DRESS | DRESS | Pustulose exanthématique | Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson |

**Figure.** La classification de Gell & Coombs date de 1963. Bien qu'ancienne, elle reste la meilleure (la plus simple) classification des maladies allergiques et auto-immunes. Elle s'organise en 4 types en fonction du type d'effecteur de l'immunité en cause dans les maladies. Trois types (I à III) concernent les anticorps ; le type IV concerne les lymphocytes T. Les connaissances récentes sur le rôle des lymphocytes T dans les maladies ont subdivisé le type IV en 4 sous-types. Nous donnons des exemples de maladies classées selon leur mécanisme immunologique ainsi que des exemples d'allergie aux médicaments impliquant les différents types I à IV.
Ac : anticorps ; Ag : antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; IFNγ : interféron gamma ; Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; NK : *natural killer*.

production d'histamine, de cytokines et de chimiokines à l'origine des accidents ;
– idiosyncrasique ; l'idiosyncrasie est la « disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance » *(Dictionnaire Larousse)*. Elle témoigne de la sensibilité particulière de certains individus à développer des réactions d'hypersensibilité aux médicaments, et s'explique certainement par la diminution du seuil d'activation des cellules qui deviennent plus sensibles aux propriétés adjuvantes des médicaments. Elle pourrait certainement être comprise dans les deux mécanismes précédents. Un exemple classique est le patient atteint d'urticaire chronique qui fait des poussées d'urticaire aux médicaments mais aussi aux aliments, en général par histamino-libération non spécifique. Ces patients représentent 100 000 à 1 million de Français. De plus, des individus « normaux » peuvent, dans certaines conditions, devenir sensibles à l'effet adjuvant des médicaments : infection associée, fièvre, stress psychologique, effort intense, prise concomitante d'aliments histamino-libérateurs (fraises) sont autant de cofacteurs de la réaction d'hypersensibilité. C'est l'exemple de l'urticaire ci-dessus et de l'exanthème qui survient au cours d'un traitement par bêtalactamines. Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important pour le rendre plus sensible.

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

## POINTS IMPORTANTS

- On ne peut pas être allergique à tous les médicaments. En revanche, certains individus peuvent être sensibles à beaucoup de médicaments et développent des réactions aiguës, en particulier urticaire et angiœdème.
- Les patients ayant un terrain d'urticaire chronique sont nombreux. Ils ont une fragilité des mastocytes cutanés qui peuvent dégranuler et donner urticaire et angiœdème lors de prise de médicaments qui exercent leur « effet adjuvant ». Une urticaire/angiœdème isolé, c'est-à-dire sans signe systémique d'anaphylaxie, que les dermatologues appellent « urticaire segmentaire du visage », n'est pas allergique.

## Hypersensibilité immédiate et retardée

Ce sont les deux types les plus fréquents d'hypersensibilité aux médicaments qui s'expriment par des symptômes très variés qui peuvent toucher tous les organes. La peau est très souvent atteinte.

### Hypersensibilité immédiate (dont fait partie l'anaphylaxie)

Elle survient très rapidement quelques minutes à moins d'une heure après la prise de médicaments et peut se manifester par des rougeurs (érythème), des démangeaisons (prurit), de l'urticaire (piqûres d'ortie), des œdèmes des mains, des pieds ou du visage (angiœdème), des nausées et vomissements, de la diarrhée, un malaise, voire une perte de connaissance ou un choc (chute de la pression artérielle). L'hypersensibilité immédiate médicamenteuse (v. p. 976) est due à l'activation des mastocytes et basophiles, cellules présentes dans la peau, les muqueuses bronchiques et digestives et dans le sang. L'hypersensibilité immédiate peut être allergique ou non allergique *(v. supra)*. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (prick tests et intradermoréactions) qui sont positifs en 20 minutes au maximum chez les patients allergiques et des tests biologiques (dosage d'IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles).

### Hypersensibilité retardée

Elle survient quelques heures à plusieurs semaines après la prise de médicaments et peut se manifester par des plaques épaisses, des rougeurs diffuses (érythème), des bulles, des décollements cutanés dans les nécrolyses épidermiques (v. p. 981). L'hypersensibilité retardée est due à l'activation des lymphocytes T qui ont infiltré la peau et les organes cibles. Elle peut être allergique ou non allergique *(v. supra)*. Le bilan allergologique comprend des tests cutanés (tests épicutanés [patch-tests] et intradermoréactions) qui sont positifs en 48 heures et des tests biologiques (tests de prolifération lymphocytaire, tests Elispot).

P. Demoly et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. A. Villani déclare être intervenu ponctuellement (conseil) pour AbbVie, et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par AbbVie, Janssen, Pfizer et MSD.

## Urticaire et angio-œdème induits par les médicaments

# Le plus souvent non allergique et favorisés par des situations à risque

MARION BRAIRE-BOURREL*
FRÉDÉRIC AUGEY*
MARIE-SYLVIE DOUTRE**
1. Université Lyon 1, Hôpitaux de Lyon, Inserm U1111 – CIRI
2. Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France.
Correspondance : Dr Marion Braire-Bourrel, service d'allergologie et immunologie clinique, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite Cedex, France
marion.braire-bourrel@chu-lyon.fr

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.[1] L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.[2] Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.[3] L'urticaire médicamenteuse se présente sous forme d'urticaires aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes bradykiniques sont des entités cliniques différentes, et sont beaucoup plus rares. Il est donc fondamental devant une urticaire induite par les médicaments d'éviter toute conclusion prématurée vis-à-vis du médicament concerné, de s'appuyer sur une anamnèse précise et parfois sur des tests en milieu spécialisé, pour distinguer ce qui relève d'une hypersensibilité immédiate allergique au médicament ou d'un mécanisme non allergique, ce qui constitue le cas le plus fréquent.

## Tableaux cliniques des urticaires médicamenteuses

L'urticaire peut se manifester par :
– un simple prurit généralisé, souvent associé à de discrètes macules érythémateuses ou un dermographisme ;
– des plaques érythémateuses œdémateuses prurigineuses de taille variable (piqures d'ortie), volontiers confluentes, toujours fugaces (moins de 24 heures à un endroit donné) et qui ne provoquent ni cicatrices ni desquamation ;
– des œdèmes des extrémités, notamment du visage. Cette urticaire, dite profonde ou angio-œdème, se développe dans les zones de tissu conjonctif de faible épaisseur et provoque des tuméfactions pâles ou rosées, persistant 24 à 48 heures, plus douloureuses que prurigineuses. L'urticaire superficielle et l'angio-œdème peuvent évoluer isolément ou en association ;
– l'urticaire allergique peut s'associer à un choc anaphylactique. Ce tableau brutal, volontiers précédé d'un prurit intense des paumes, des plantes et du cuir chevelu, associe dans sa forme complète : hypotension (pression artérielle systolique ≤ 80 mmHg, souvent ≤ 50 mmHg), tachycardie, bronchospasme, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, sensation de mort imminente et/ou perte de connaissance. En raison du risque vital, sa prise en charge doit être rapide, dans un délai inférieur à 30 minutes. Dans ce cas, l'urticaire est souvent au second plan et peut passer inaperçue.[2]

## Physiopathologie de l'urticaire médicamenteuse

L'activation des mastocytes dermiques, principales cellules effectrices de l'urticaire, induit la libération de substances vasoactives et pro-inflammatoires, notamment l'histamine à l'origine de l'œdème et du prurit (*v. figure*).

Il existe deux types d'activation mastocytaire, allergique et non allergique.

### Urticaire allergique

L'urticaire par hypersensibilité allergique est secondaire au pontage d'antigènes à la surface des mastocytes par des anticorps de type immunoglobuline (Ig) E. L'activation concomitante des polynucléaires basophiles circulants explique la survenue possible de signes systémiques (jusqu'au choc anaphylactique).

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire allergique sont :
– la rapidité de survenue de l'accident après la prise du médicament (le plus souvent quelques minutes, presque toujours moins d'1 heure) ;
– l'accident survenant à la première prise du médicament ;
– l'existence d'un prurit féroce des extrémités ayant précédé l'urticaire ;

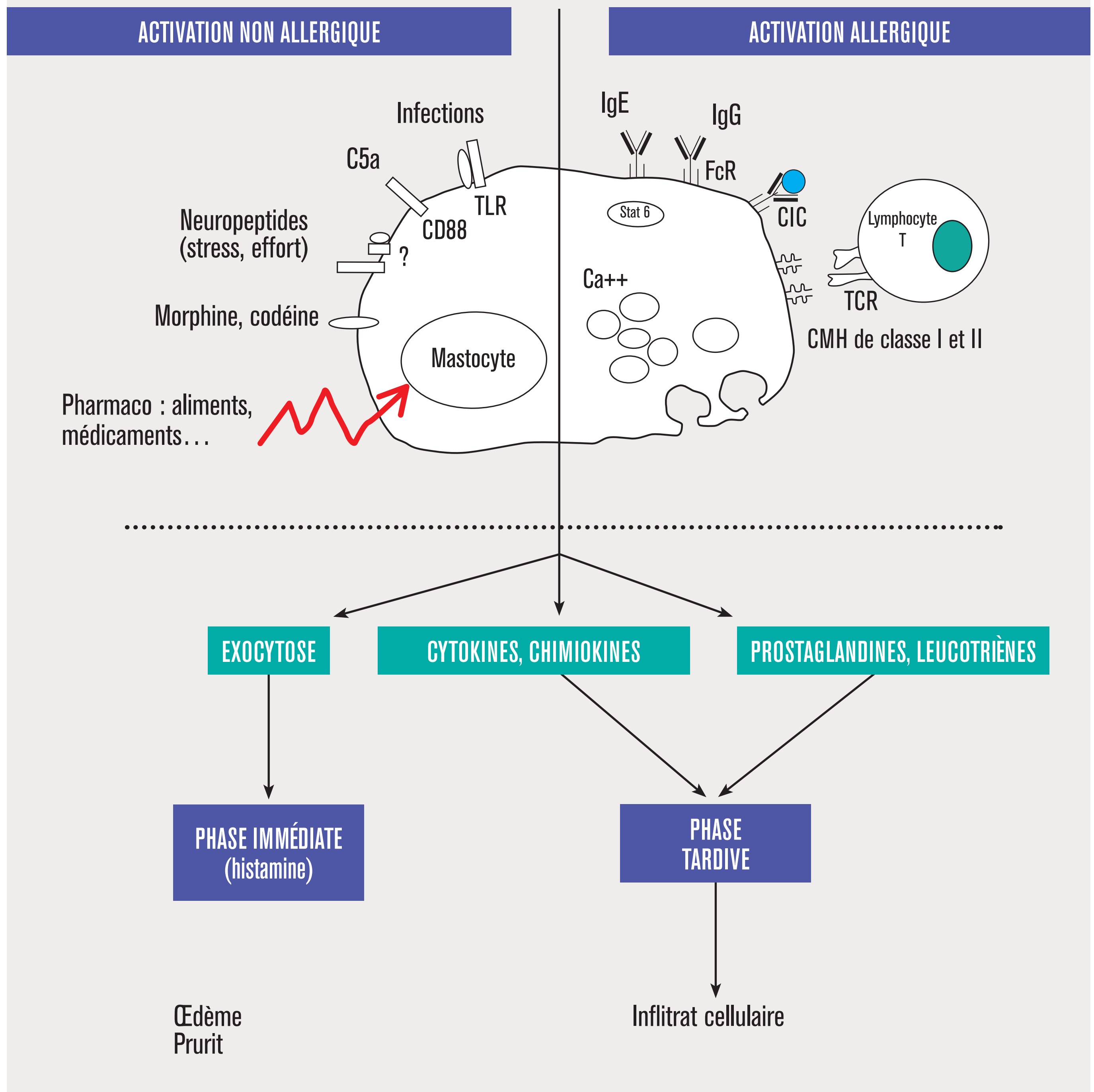



**Figure.** PHYSIOPATHOLOGIE DE L'URTICAIRE. ACTIVATION MASTOCYTAIRE IMMUNOLOGIQUE ET NON IMMUNOLOGIQUE
C5a = composant 5a du complément ; $Ca^{++}$ : calcium ; CIC = Complexe Immun Circulant ; CD88 = *Cluster of differenciation* 88 ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; Fc RI = récepteur de haute affinité du mastocyte aux immunoglobulines de type E ; TLR = *toll-like receptor.*
D'après la réf. 4.

M. Braire-Bourrel et M.-S. Doutre déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. F. Augey déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis Pharma et Janssen.

– l'association à des manifestations cliniques extracutanées et/ou l'évolution vers un choc (d'où l'importance de prendre systématiquement la pression artérielle) ;

À noter que la constatation d'un angio-œdème du visage (appelé à tort « œdème de Quincke ») n'est pas spécifique d'allergie. En fait, la majorité des angio-œdèmes médicamenteux sont non allergiques.

### Urticaire non allergique

De loin la plus fréquente, l'urticaire par hypersensibilité non allergique est due à l'activation non spécifique des mastocytes par activation du système immunitaire inné, ou par blocage d'activité enzymatique (cyclo-oxygénases, enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]) principalement.

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire non allergique sont :
– un tableau clinique progressif, sans signes extracutanés ;
– un délai entre la prise du médicament et les premiers signes cliniques supérieur à 1 heure ;
– la survenue de l'accident après plusieurs prises du médicament ;
– un médicament ou une situation à risque d'urticaire non allergique *(v. infra)* ;
– une urticaire survenant après l'ingestion de substances pharmacologiquement très différentes (patients « allergiques à tout »).

À noter que la précision de l'anamnèse dès l'accident initial est fondamentale pour la prise en charge ultérieure et notamment la décision de réaliser ou non des tests allergologiques.[3, 4]

## Médicaments et situations à risque

### Molécules impliquées

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans la survenue des urticaires médicamenteuses (allergiques ou non) sont les antibiotiques, notamment les bêtalactamines, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers provoquent essentiellement des urticaires non allergiques,[5] moins fréquemment notées avec les anti-Cox-2.[6] Cependant tous les médicaments (même les médicaments « antiallergiques » [antihistaminiques et corticoïdes] peuvent être en cause.

### Situations favorisant une urticaire non allergique

La notion de médicaments à risque doit être complétée par celle de « situations à risque » où se cumulent les facteurs non spécifiques d'urticaire non allergique : prise concomitante de plusieurs médicaments, infections, stress psychologique, asthénie, fièvre. À l'inverse, d'autres médicaments (AINS, produits de contraste iodés, antibiotiques) peuvent à eux seuls induire une urticaire par hypersensibilité non allergique. Chez l'enfant, les traitements des états infectieux, notamment viraux, sont très pourvoyeurs d'urticaire non allergique. À tout âge, les actes chirurgicaux (stress, traumatisme) associés à la prise de nombreux médicaments sont tout à fait propices à une urticaire non allergique. C'est également le cas des actes de chirurgie dentaire où une « allergie » à l'anesthésique local est souvent retenue à tort.

## Cas particuliers des angio-œdèmes à bradykinine

Les angio-œdèmes à bradykinine, bien plus rares que les angio-œdèmes histaminiques, ont des particularités cliniques qui leur sont propres :
– épisodes récurrents d'œdèmes des extrémités, des organes génitaux externes, de la langue et du larynx, se prolongeant souvent plus de 48 heures en l'absence de traitement ;
– absence d'urticaire superficielle ;
– douleurs profondes notamment abdominales, dont l'intensité peut conduire à une laparotomie diagnostique.

Ces angio-œdèmes à bradykinine peuvent être induits par des médicaments perturbant le métabolisme des bradykinines : IEC surtout, mais également sartans, gliptines, estroprogestatifs, anti-androgènes.[7, 8] L'origine iatrogénique est confortée par une diminution nette de la fréquence et/ou de la sévérité des épisodes d'angio-œdème à l'arrêt du traitement. Une substitution des IEC par les sartans est souvent bien tolérée[9] mais doit cependant rester prudente.[10] En l'absence de rémission complète, il faut suspecter des déficits enzymatiques génétiques (déficit en C1 inhibiteur, déficit en kininases) que le médicament inducteur aura contribué à révéler.

## Urticaire chronique et médicaments

L'urticaire chronique est définie par la persistance d'une urticaire, quasi quotidienne ou non, pendant plus de 6 semaines, des poussées pouvant se succéder durant plusieurs années.[1] Il ne s'agit pas d'une pathologie allergique mais d'une maladie inflammatoire chronique due à un seuil bas d'activation des mastocytes dans un contexte d'atopie[11] et/ou d'auto-immunité.[12] Parmi les nombreux facteurs non spécifiques susceptibles d'aggraver ou de déclencher les poussées d'urticaire, les médicaments tiennent une place de choix,[13] pouvant même, dans de rares cas, être le seul facteur.[11] Les tests allergologiques cutanés négatifs confirment une urticaire par hypersensibilité non allergique.[14]

## Prise en charge diagnostique et thérapeutique

### Conduite à tenir au moment de l'accident

Dès la survenue de l'urticaire, il convient de stopper le traitement en cours et de débuter un traitement

symptomatique adapté au tableau clinique (antihistaminiques, corticoïdes, voire adrénaline en cas d'anaphylaxie). Cependant, dans le cas des angio-œdèmes bradykiniques, les antihistaminiques, l'adrénaline et les corticoïdes sont inefficaces et un traitement spécifique est nécessaire.

Un dosage sanguin de l'histamine et de la tryptase peut être fait en cas de doute sur une hypersensibilité allergique si cela ne retarde pas la prise en charge du patient. Des taux élevés sont en faveur d'un mécanisme allergique. Le ou les médicaments suspects doivent être contre-indiqués jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.[2] En effet, en cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, il ne faut pas décider d'emblée d'une éviction définitive du médicament, mais adresser le patient rapidement à un allergologue. En fonction de l'anamnèse, celui-ci programmera ou non des tests allergologiques, de préférence en milieu hospitalier.

### Bilan allergologique

**Interrogatoire.** Un mécanisme allergique de l'urticaire peut souvent être écarté si le délai d'apparition des symptômes est largement supérieur à 1 heure, si l'urticaire persiste après 72 heures, si le médicament en cause est un AINS ou un IEC, ou enfin si le médicament a été pris dans le passé sans problème pendant plus de 3 mois cumulés. Dans le cas contraire, l'allergologue réalise des tests cutanés et éventuellement des dosages biologiques spécifiques.

**Tests cutanés.** Les tests cutanés réalisés sont les prick-tests et les intradermoréactions avec la (ou les) molécule(s) incriminée(s). Le prick test est positif s'il induit une papule significative, au moins égale à la moitié du témoin positif.[2]

En cas de tests positifs (hypersensibilité allergique), des tests cutanés sont réalisés avec les molécules de la même famille pour étudier les réactivités croisées (environ 50 % des cas), ce qui permet de donner au patient une liste de médicaments autorisés.[17]

En cas de tests négatifs (urticaire par hypersensibilité non allergique), cas le plus fréquent, la molécule incriminée peut de nouveau être prescrite au patient *(v. infra)*.

**Tests biologiques.** Ils sont réalisés dans un second temps en cas de persistance d'un doute sur le mécanisme impliqué. On peut citer notamment les IgE spécifiques et les tests de dégranulation des basophiles ou histaminolibération. Ils sont d'un intérêt variable en fonction des classes médicamenteuses incriminées.[2]

Lorsque le bilan allergologique met en évidence une hypersensibilité allergique au médicament, l'éviction de ce médicament est indispensable et une carte d'allergie détaillée est remise au patient. Dans de rares cas (chimiothérapie anticancéreuse notamment), des inductions de tolérance peuvent être tentées en milieu hospitalier spécialisé (*v.* p. 986).

### Reprise du médicament en cas d'urticaire non allergique

Lorsque le bilan allergologique est négatif (urticaire par hypersensibilité non allergique), la reprise du médicament est possible. Cette réintroduction peut se faire avec une prémédication par antihistaminiques et/ou antileucotriènes. En effet, bien que les réactions d'urticaire par hypersensibilité non allergique ne soient pas dangereuses, leur récidive n'est pas souhaitable pour la qualité de vie du patient.[18,19] Il n'existe pas actuellement de consensus sur la prescription de cette prémédication, mais on peut proposer un traitement par cétirizine 10 mg ou desloratadine 5 mg à débuter la veille du début du traitement et à poursuivre pendant toute sa durée (expérience du service). Chez les patients ayant une urticaire chronique, aucune éviction médicamenteuse systématique n'est à préconiser.

## CONCLUSION

L'urticaire ou l'angio-œdème induits par les médicaments sont fréquents mais rarement d'origine allergique. Afin d'éviter l'éviction abusive du médicament impliqué, il faut orienter le patient vers un allergologue qui réalise un bilan en cas de doute sur une hypersensibilité allergique. Que l'allergie soit ou non confirmée, ce dernier pourra conseiller au patient et à son médecin traitant des solutions alternatives et une conduite à tenir précise vis-à-vis du médicament concerné.

**RÉSUMÉ URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS**

L'urticaire/angio-œdème induit(e) par les médicaments est un problème fréquent en pratique de médecine générale. Un recueil précis de l'anamnèse et du contexte général de la prise du médicament est très important pour apprécier le mécanisme en cause, allergique ou non, et d'éventuels cofacteurs. En cas de doute sur un mécanisme allergique, des tests sont réalisés, le plus souvent en milieu hospitalier. L'angio-œdème à bradykinine, beaucoup plus rare que l'angio-œdème histaminique, doit être connu car il est potentiellement létal. Il est souvent iatrogénique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine notamment). À l'issue du bilan spécialisé, une conduite à tenir est proposée au patient et au médecin traitant en ce qui concerne la reprise ultérieure du médicament. En cas d'urticaire non allergique, qui représente 95 % des urticaires médicamenteuses, la reprise du médicament est possible, éventuellement sous couvert d'antihistaminiques.

**SUMMARY DRUGS-INDUCED URTICARIA AND ANGIOEDEMA**

Drug-induced urticaria and/or angioedema is a frequent issue encountered in family medicine. A specific collection of the anamnesis and of the general context is very important to appreciate the involved mechanism, allergic or not, and potential cofactors. If in doubt about an allergic mechanism, tests will be conducted, mostly under a hospital setting. Bradykinin-mediated angioedema, so much rare than histamine-mediated one, has to be known, because it is potentially lethal. It is often iatrogenic (ACE inhibitors especially). At the end of the allergology work-up, a course of action is proposed to the patient and his family practitioner as far as the rechallenge of the drug is concerned. In case of non-allergic urticaria, much more frequent than allergy, taking the drug is possible with a premedication with antihistamines.

**RÉFÉRENCES**

1. Conférence de consensus 2003. Prise en charge de l'urticaire chronique : texte des recommandations. Ann Dermatol Venereol 2003;130:1S182-92.
2. Guillot I, Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire aux médicaments. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
3. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:321-4.
4. Bérard F, Saad N, Nicolas JF. Physiopathologie de l'urticaire. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868-87.
6. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2011;66:1428-33.
7. Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. Dermatol Basel Switz 2012;225:62-9.
8. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. Dermatol Basel Switz 2003;206:106-9.
9. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. Arch Intern Med 2004;164:910-3.
10. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp 2002;25:73-6.
11. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:3-11.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68:27-36.
13. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:19-23.
14. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. Eur J Dermatol 2011;21:349-53.
15. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22:363-71.
17. Luez I. Étude de 101 patients présentant une hypersensibilité allergique aux médicaments entre le 1er mars 2008 et le 31 décembre 2010 au Centre hospitalier Lyon Sud : caractéristiques cliniques et délais de sensibilisation. Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1;28 mai 2013.
18. Eymard B, Cousin F, Nicolas JF. Prévention d'un angiœdème a l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique. Ann Dermatol Venereol 2003;130:787-8.
19. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:263-6.

## Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

# Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

Le terme « anaphylaxie » ne préjuge pas du mécanisme responsable de l'activation mastocytaire : mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E (IgE) correspondant à l'allergie immédiate (v. p. 969) ; mécanisme indépendant des IgE que l'on appelait auparavant « réaction anaphylactoïde ». Dans ce cas, la dégranulation mastocytaire peut être induite, soit par des médicaments dits histamino-libérateurs (vancomycine) ; soit par activation de récepteurs mastocytaires autres que les récepteurs des IgE, comme les complexes immuns circulants formés d'IgG anti-médicament, les composés du complément (C3a, C5a appelés anaphylatoxines), ou des récepteurs spécifiques à certains médicaments (opiacés, par exemple morphine et codéine) ; soit, enfin, par activation de la phase contact et/ou du système bradykinine/kallicréine (v. figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

### Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

L'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90 %) que l'enfant (10 %) ; 80 % des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20 % durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade > 2) sont : antibiotiques (50 %), curares, latex et anesthésiques généraux (15 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (10 %), paracétamol (4 %), produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4 %), immunothérapies et vaccins (4 %) et autres médicaments (10 %). Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline représente plus de 50 % des cas d'anaphylaxie, suivie par les

**RÉFÉRENCES**

1. Conférence de consensus 2003. Prise en charge de l'urticaire chronique : texte des recommandations. Ann Dermatol Venereol 2003;130:1S182-92.
2. Guillot I, Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire aux médicaments. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
3. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:321-4.
4. Bérard F, Saad N, Nicolas JF. Physiopathologie de l'urticaire. In: Urticaire chronique. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868-87.
6. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2011;66:1428-33.
7. Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. Dermatol Basel Switz 2012;225:62-9.
8. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. Dermatol Basel Switz 2003;206:106-9.
9. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. Arch Intern Med 2004;164:910-3.
10. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp 2002;25:73-6.
11. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:3-11.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68:27-36.
13. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:19-23.
14. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. Eur J Dermatol 2011;21:349-53.
15. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22:363-71.
17. Luez I. Étude de 101 patients présentant une hypersensibilité allergique aux médicaments entre le 1er mars 2008 et le 31 décembre 2010 au Centre hospitalier Lyon Sud : caractéristiques cliniques et délais de sensibilisation. Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1;28 mai 2013.
18. Eymard B, Cousin F, Nicolas JF. Prévention d'un angiœdème a l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique. Ann Dermatol Venereol 2003;130:787-8.
19. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:263-6.

## Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

# Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

Le terme « anaphylaxie » ne préjuge pas du mécanisme responsable de l'activation mastocytaire : mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E (IgE) correspondant à l'allergie immédiate (v. p. 969) ; mécanisme indépendant des IgE que l'on appelait auparavant « réaction anaphylactoïde ». Dans ce cas, la dégranulation mastocytaire peut être induite, soit par des médicaments dits histamino-libérateurs (vancomycine) ; soit par activation de récepteurs mastocytaires autres que les récepteurs des IgE, comme les complexes immuns circulants formés d'IgG anti-médicament, les composés du complément (C3a, C5a appelés anaphylatoxines), ou des récepteurs spécifiques à certains médicaments (opiacés, par exemple morphine et codéine) ; soit, enfin, par activation de la phase contact et/ou du système bradykinine/kallicréine (v. figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

### Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

L'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90 %) que l'enfant (10 %) ; 80 % des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20 % durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade > 2) sont : antibiotiques (50 %), curares, latex et anesthésiques généraux (15 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (10 %), paracétamol (4 %), produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4 %), immunothérapies et vaccins (4 %) et autres médicaments (10 %). Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline représente plus de 50 % des cas d'anaphylaxie, suivie par les

**TABLEAU. GRADES, SIGNES CLINIQUES ET TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE**

| | SIGNES CLINIQUES | TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ |
|---|---|---|
| **Grade** | **Signes cliniques** | **Traitement** |
| Grade I | **Signes cutanéomuqueux isolés** | Arrêt du médicament<br>Antihistaminiques *per os* ou intraveineux |
| Mesures générales de prise en charge des accidents de grades II-IV | | Arrêt du médicament<br>Position de Trendelenburg<br>Appel du SAMU<br>Assurer la liberté des voies aériennes supérieures<br>Mesure des constantes hémodynamiques<br>Pose d'une voie veineuse périphérique<br>Oxygénothérapie à haut débit > 10 L/min, au masque haute concentration<br>Hospitalisation de 24 heures pour surveillance une fois l'amélioration obtenue |
| Grade II | **Atteinte multiviscérale modérée**<br>Tachycardie<br>Hypotension légère<br>Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée<br>Nausées | Adrénaline<br>0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes<br>ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,01 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes<br>Antihistaminique *per os* ou intraveineux<br>+/- corticoïdes *per os* ou intraveineux |
| Grade III | **Atteinte multiviscérale sévère**<br>Œdème de Quincke<br>État de choc<br>Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme<br>Bronchospasme<br>Trouble de conscience<br>Vomissement, diarrhée | Adrénaline<br>• 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes<br>• ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,1 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes<br>Remplissage vasculaire par cristalloïdes<br>Si bronchospasme :<br>• bronchodilatateur inhalé type bêta-2 mimétique (salbutamol)<br>• si résistance au traitement ou forme d'emblée sévère : salbutamol intraveineux<br>Antihistaminique *per os* ou intraveineux<br>+/- corticoïdes *per os* ou intraveineux |
| Grade IV | Arrêt cardio-circulatoire et/ou ventilatoire | Massage cardiaque externe<br>Adrénaline intraveineuse en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes, relais par adrénaline en perfusion continue<br>Remplissage vasculaire par cristalloïdes |

céphalosporines, les quinolones et la pristinamycine.[1]

Si l'on se concentre sur l'anaphylaxie per-anesthésique dont la fréquence est de 1/10 000 anesthésies, les médicaments responsables sont : curares (50 %), latex (20 %), antibiotiques (20 %), substituts du plasma (5 %), hypnotiques et morphiniques (2 %).[2] Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux, et garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé en ambulatoire ou en anesthésie peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité.

## Diagnostic du choc anaphylactique

Le diagnostic est clinique. L'anaphylaxie se présente sous la forme de symptômes aigus, généralisés, systémiques :[2-4]
– **signes respiratoires :** rhinite se manifestant pas des éternuements, un prurit nasal et une rhinorrhée claire ; œdème de Quincke ou œdème laryngé se traduisant cliniquement par une dyspnée, une dysphonie et/ou une dysphagie et s'associant ou non à un angio-œdème de la langue, de la luette, du visage ou du cou ; bronchospasme s'exprimant par une toux, une crise d'asthme voire un arrêt respiratoire ;
– **signes digestifs :** nausées, vomissements et diarrhées ;
– **signes neurologiques :** céphalées, agitation, désorientation jusqu'au malaise avec perte de connaissance ;
– **signes cardiovasculaires :** hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie ;
– **choc :** c'est le stade le plus grave avant l'arrêt cardio-circulatoire. Il se manifeste par une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg, associée à des signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire (oligurie, trouble de la conscience) ;
– **signes cutanés :** ils s'associent parfois aux signes systémiques décrits ci-dessus : prurit, très évocateur >>>

# HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

NATHALIE DIOT-JUNIQUE, CHRISTINE MULLET, PAUL-MICHEL MERTES
* Unité d'allergo-anesthésie, service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France.
** Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

N. Diot-Junique, P. Mertes et C. Mullet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

quand il prédomine aux paumes et plantes, érythème généralisé, urticaire généralisée, angio-œdème sans atteinte laryngée.

**Diagnostic biologique**
**Le diagnostic d'anaphylaxie est généralement clinique. Néanmoins le dosage plasmatique de tryptase, 2 à 6 heures après le début du choc, peut aider à orienter le diagnostic devant un choc atypique si on observe un doublement (ou plus) de la tryptasémie par rapport à son taux de base.**

## Évaluation de la gravité d'une anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques sont classées en 4 grades de sévérité suivant la classification de Ring et Messner. Leur connaissance est nécessaire car elle conditionne le traitement (v. tableau). Il existe une corrélation entre la sévérité de l'accident et sa nature allergique.[2-5]

### Réactions de grade I

Elles sont bénignes. Elles correspondent à des signes cutanéo-muqueux purs, sans atteinte viscérale : érythème généralisé, urticaire superficielle du corps ou urticaire profonde du visage se présentant comme un angio-œdème sans signe d'atteinte laryngé. Ce sont les plus fréquentes des hypersensibilités immédiates aux médicaments qui représentent un problème régulier en médecine de ville. Seules 5 % des réactions de grade I tout-venant (non limitées à la période per-opératoire) sont liées à la présence d'IGE et nécessitent une contre-indication future du médicament car sa reprise pourrait induire une réaction plus sévère. L'immense majorité, soit 95 % des urticaires/angio-œdèmes médicamenteux, sont non allergiques et correspondent à l'expression d'une « toxicité des médicaments » sur des mastocytes cutanés fragiles. Dans ces cas, le médicament peut être repris sous couvert d'un traitement antihistaminique préventif des réactions.[6] D'où l'importance du bilan allergologique qui permet de faire la différence entre les deux types de réactions et de guider les prescriptions de médicaments.

### Réactions de grade II à III

Elles se manifestent par des signes d'atteinte multiviscérale et peuvent s'accompagner ou non de signes cutanéo-muqueux.

Les réactions de grade II sont modérées : tachycardie, hypotension légère, hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée, nausées. L'évolution est généralement favorable si le traitement est instauré rapidement. En cas de retard à la prise en charge, une aggravation secondaire vers un grade III est possible.

Les réactions de grade III sont sévères : état de choc, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, trouble de conscience, vomissements et diarrhées, œdème de Quincke. Le pronostic vital du patient est fortement engagé : un traitement immédiat et spécifique s'impose.

### Réactions de grade IV

Elles sont létales et correspondent à un arrêt cardiocirculatoire et/ou ventilatoire. La mort peut survenir par arrêt circulatoire, par bronchospasme majeur, ou par œdème pulmonaire.

**Signes de gravité d'un angio-œdème du visage**
**En cas d'angio-œdème du visage, il faut rechercher les trois signes évocateurs d'œdème de Quincke : dysphagie, dysphonie, dyspnée. Ces symptômes témoignent d'un œdème laryngé et d'un risque potentiel d'asphyxie. À l'inverse, si l'angio-œdème du visage est isolé, le pronostic est bon car cet œdème correspond à une urticaire profonde du visage.**

## Traitement et prévention des récidives

La prise en charge des réactions anaphylactiques dépend de leur sévérité et de leur grade (v. tableau). À partir du grade II, le patient doit être allongé et installé en position de Trendelenburg et le SAMU (service d'aide médicale urgente) doit être appelé. Le médicament à l'origine de l'accident doit être arrêté.[7, 8]

### Traitement

Les réactions de grade I, les plus fréquentes sont traitées par antihistaminiques *per os* ou injectables.

Les réactions anaphylactiques de grade II et plus sont des urgences dont le pronostic est fonction de la rapidité de la mise en route du traitement. L'adrénaline, antidote de l'histamine, est le traitement spécifique de l'anaphylaxie : de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie intramusculaire (IM) au niveau de la face antéro-externe de la cuisse ou de la région deltoïdienne, renouvelée toutes les 5 minutes en fonction de la normalisation de la pression artérielle systolique et de la régression des symptômes. Les autres traitements sont indiqués dans le tableau. Une surveillance clinique de 6 à 12 heures aux urgences pour les grades II et 24 heures pour les grades III, après traitement et régression des symptômes aigus, est nécessaire pour prévenir la phase secondaire du choc, observée dans 10 à 20 % des chocs anaphylactiques.[9]

La voie intraveineuse (IV) est à réserver aux réanimateurs, anesthésistes et urgentistes.

En médecine de ville, le plus simple est d'utiliser les stylos auto-injectables d'adrénaline IM (Jext, Anapen). Deux dosages sont actuellement disponibles : 0,15 mg et 0,3 mg. En pratique, les posologies recommandées en fonction de l'âge sont :
– adulte et enfant de plus de 12 ans : 0,3 mg (0,3 × 2 si poids > 90 kg) ;
– enfant de 6 à 12 ans : 0,15 mg à 0,3 mg ;
– enfant de 6 mois à 6 ans : 0,05 mg à 0,15 mg.

# FOCUS Bilan allergologique de l'anaphylaxie

Les explorations allergologiques doivent être réalisées au plus tôt 4 à 6 semaines après l'accident, afin d'éviter les tests faux négatifs secondaires à l'« épuisement mastocytaire » post-anaphylactique.

L'exploration de l'anaphylaxie repose sur :

**– un interrogatoire rigoureux :** le type de symptômes présentés, la nature du médicament, le délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique, la durée des symptômes sont très utiles au diagnostic rétrospectif d'anaphylaxie.

L'imputabilité intrinsèque est établie à partir des données de l'histoire clinique. Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court (quelques secondes ou minutes lorsque le médicament est injecté jusqu'à une heure maximum en cas d'ingestion) et que la durée des symptômes est brève (classiquement inférieure à 6 heures).

L'imputabilité extrinsèque est établie à partir des données de la littérature sur son allergénicité ; on sait notamment que les bêtalactamines sont la principale cause d'hypersensibilité médicamenteuse, suivie par les quinolones et les glycopeptides ;

**– des tests cutanés dits « immédiats » :** prick-tests et parfois intradermoréactions. Le prick-test consiste à appliquer sur la face antérieure de l'avant-bras une solution du médicament (disponible sous forme injectable ou préparée par la pharmacie hospitalière pour les médicaments non injectables), et à piquer à travers la goutte avec une aiguille calibrée de façon à introduire une quantité infime du produit à tester dans le derme. Le patient allergique, dont les IgE spécifiques recouvrent la surface des mastocytes cutanés, développe très rapidement une réaction urticarienne qui sera lue à 20 minutes **(*v.* figure)**. Des contrôles négatifs (diluant) et positifs (histamine) sont réalisés et permettent de faire le diagnostic de sensibilisation à l'allergène testé. Les intradermoréactions sont réservées aux services hospitaliers spécialisés ;

**– des tests biologiques :** le dosage d'IgE sériques spécifiques est actuellement possible pour le latex, les curares et certaines bêtalactamines ; le test d'activation des basophiles apporte également aujourd'hui une aide précieuse dans le diagnostic. Il consiste à incuber le sang des patients avec l'allergène puis à détecter par cytométrie de flux les basophiles activés *via* leurs marqueurs membranaires.

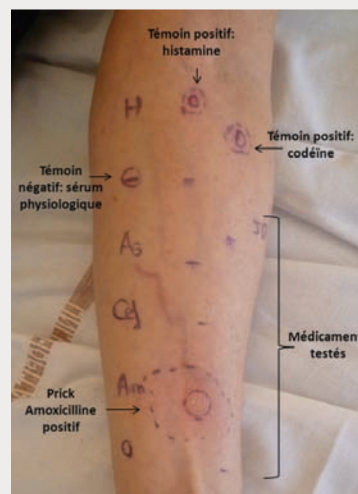



**Figure.** PRICK-TESTS MÉDICAMENTEUX. Le patient a eu une anaphylaxie grade II, 5 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline 1 g en prophylaxie anti-infectieuse après une chirurgie dentaire. Trois médicaments ont été testés : amoxicilline (test positif), ceftriaxone et aspirine (tests négatifs), ainsi que 2 contrôles positifs (histamine et codéine) et un contrôle négatif (diluant des tests).

### Signalement de l'accident

Carte d'allergie, carnet de santé ou certificat provisoire, un document doit être systématiquement remis au patient indiquant le type d'accident (urticaire généralisée, asthme, choc…), le(s) médicament(s) potentiellement en cause qui est (sont) contre-indiqué(s) ainsi que toute la classe apparentée en attendant les explorations allergologiques. Le patient doit être en possession de ce document et doit le présenter à tous les professionnels de santé qui le prennent en charge.

Une déclaration en pharmacovigilance* doit être effectuée par le médecin traitant ou l'allergologue sans attendre les résultats des investigations.

## Diagnostic étiologique et prise en charge à distance : bilan allergologique, éducation thérapeutique et prévention

Tout patient ayant eu un accident anaphylactique doit bénéficier d'un avis spécialisé chez un allergologue afin d'en préciser la cause grâce au bilan allergologique *(v. focus)*, de recevoir des conseils de prévention, de bénéficier d'une éducation thérapeutique. À l'issue de ce bilan, l'allergologue précise les médicaments contre-indiqués à l'intérieur d'une famille, ceux que peut prendre le patient ou les médicaments de remplacement. Dans certains cas où le médicament est indispensable, une induction de tolérance (*v.* p. 986) peut être réalisée en service hospitalier spécialisé.

## Diagnostic différentiel

### Diagnostics différentiels de l'anaphylaxie

Ce sont principalement les autres causes de choc, à savoir le choc cardiogénique, le choc septique et le choc hypovolémique. D'autres diagnostics peuvent être trompeurs : inhalation de corps étranger, malaise vagal ou cardiogénique ou métabolique, réaction générale dans le cadre d'un syndrome carcinoïde, attaque de panique…

>>>

* https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

### Diagnostic différentiel de l'œdème de Quincke

Ce sont les autres causes d'œdème facial :[9]

– cause infectieuse : érysipèle de la face, staphylococcie maligne de la face, primo-infection herpétique ou zona ;

– œdème facial par eczéma de contact aigu (présence de vésicules en périphérie ?) ;

– angio-œdème urticarien. C'est une urticaire du visage, qui peut être isolée sans urticaire du corps. Il s'accompagne rarement d'atteinte muqueuse oto-rhino-laryngée, et est de très bon pronostic. L'anamnèse (notamment l'absence de contact avec un médicament) et l'absence d'atteinte multiviscérale permet d'éliminer l'anaphylaxie ;

– angio-œdème bradykinique. Rare, il est la conséquence d'un excès de production de bradykinine par déficit congénital (maladie autosomique dominante) ou acquis en inhibiteur de la C1 estérase, à un inhibiteur de C1 estérase non fonctionnel, ou encore à une anomalie du système des kinines. Les formes acquises peuvent être médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], sartans). Cliniquement, l'angio-œdème bradykinique est classiquement mou, non prurigineux, et évolue par crises de 2 à 3 jours. Il ne s'accompagne pas d'urticaire. Il faut le suspecter devant des antécédents familiaux, un début dans l'enfance, des facteurs déclenchants (soins dentaires, estrogènes, IEC), des antécédents personnels de crises douloureuses abdominales pseudo-chirurgicales, l'inefficacité des antihistaminiques et des corticoïdes. Le dosage du C1 inhibiteur pondéral et/ou fonctionnel permet de faire le diagnostic.

**RÉSUMÉ ANAPHYLAXIE SYSTÉMIQUE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE MÉDICAMENTEUX**

Le choc anaphylactique est une réaction d'hypersensibilité immédiate aiguë systémique sévère, touchant deux organes ou plus, et engageant le pronostic vital. Les symptômes surviennent dans les minutes suivant l'administration d'un médicament, d'un aliment ou d'une piqûre d'hyménoptère. Ils sont la conséquence de la dégranulation des mastocytes tissulaires (peau et muqueuses digestives, bronchiques, buccales, ORL et des vaisseaux) et des basophiles du sang libérant l'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Ce chapitre écrit par les allergo-anesthésistes traite en particulier (mais non exclusivement) de l'allergie péri-opératoire. Il concerne donc l'hypersensibilité immédiate dépendant des immunoglobulines E (et plus récemment non-IgE), sa prévention et son traitement.

**SUMMARY DRUG RELATED SYSTEMIC ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTIC SHOCK**

Anaphylactic shock is a systemic immediate hypersensitivity reaction involving 2 or more organs. Symptoms occur in the minutes after the administration of a drug, a food or after hymenoptera sting and are the consequence of the activation of tissue mast cells and blood basophils which release histamine and other inflammatory mediators. This chapter, written by allergo-anesthesists, concerns mostly, but not exclusively, per-anesthetic anaphylaxis, its diagnosis, prevention and treatment.

### RÉFÉRENCES

1. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy 2013;68:929-37.
2. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:525-46.
3. Prise en charge d'un choc anaphylactique peranesthésique. Affiche SFAR. www.sfar.org
4. Laxenaire MC, Mertes PM, Accidents anaphylactiques. EMC - Médecine, Vol. 1, Issue 1, February 2004, p. 59-69.
5. Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Œdème de Quincke et anaphylaxie. Rev Prat 2012;62:829-35.
6. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immediate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:321-4.
7. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar); Société française d'allergologie (SFA). Prévention du risque allergique per-anesthésique. Ann Fr Anesth Reanim 2011;212-22.
8. Haute Autorité de santé. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. Rapport d'élaboration HAS, octobre 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message___cles.pdf
9. Fain O, Boccon-Gibod I. Œdèmes de la face : quelles causes ? Rev Prat Med Gen 2010;847:665-6.

## Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères

# Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

BENOÎT BENSAÏD*
LAURENCE VALEYRIE-ALLANORE**
BÉNÉDICTE LEBRUN-VIGNES***
JEAN-FRANÇOIS NICOLAS*
* Service allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon, centre de compétences « allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon, Lyon, France.
** Service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor, université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil, France.
*** Centre de pharmacovigilance du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, coordination de pharmacovigilance d'Île-de France, AP-HP, Paris, France.
benoit.ben-said@chu-lyon.fr

Les hypersensibilités retardées aux médicaments peuvent toucher tous les organes mais la peau est certainement celui le plus fréquemment atteint. Elles surviennent quelques heures, jours ou semaines après la prise de médicaments et se manifestent par un exanthème, plus ou moins œdémateux, la survenue de bulles et/ou de décollements cutanés. On parle souvent de « toxidermies » pour décrire ces atteintes cutanées. Le **tableau (v. p. 982)** donne les caractéristiques des principales toxidermies. Le bilan allergologique qui comprend des tests cutanés (patch-tests et intradermoréactions), des tests biologiques (tests de prolifération et/ou d'activation lymphocytaire) et des tests de réintroduction dans les formes bénignes, permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer aux patients des alternatives thérapeutiques.

## Exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux

L'exanthème maculo-papuleux, encore appelé rash ou toxidermie érythémateuse, représente la forme la plus fréquente et bénigne des réactions cutanées induites par les médicaments.[1] Cependant leur incidence exacte n'est pas connue.

L'exanthème survient de 7 à 21 jours après le début du traitement si le patient n'est pas sensibilisé. Mais ce délai est raccourci à 24 - 48 heures après le début du traitement si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du traitement.

Cliniquement, l'éruption, plus ou moins généralisée, est constituée de macules, de maculo-papules, de papules non fugaces. Les atteintes viscérales sont rares (insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hyperthermie). Le bilan biologique est souvent normal. Cependant, une lymphopénie et une éosinophilie le plus souvent modérée (< 1 500/mm$^3$) sont possibles. La présence de signes systémiques et d'atteinte muqueuse doit faire redouter une toxidermie plus sévère comme un DRESS syndrome *(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)* ou une nécrolyse épidermique toxique.

L'évolution est en général favorable en 1 à 4 semaines après arrêt et élimination du médicament, laissant la place à une desquamation sans séquelle.

Tous les médicaments peuvent induire un exanthème, en particulier les antibiotiques et plus spécialement les pénicillines.

### Diagnostic différentiel

Dans tous les cas il est important d'éliminer un exanthème infectieux, en particulier viral (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] chez l'adulte jeune ou mononucléose infectieuse),[2] en sachant que l'infection et la fièvre sont des cofacteurs souvent nécessaires au développement d'un exanthème médicamenteux. Cette association infection virale et exanthème aux pénicillines est classique au cours de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV ou *human herpes virus*-4 [HHV4]).

## Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le DRESS syndrome, ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une des pathologies allergiques les plus sévères avec une mortalité estimée à 5 %. Son incidence est inconnue excepté pour certains médicaments comme les anti-épileptiques ou elle avoisine les 1/10 000 prescriptions. Une prédisposition génétique spécifique d'une molécule donnée et d'une origine ethnique donnée est actuellement rapportée pour certains médicaments : HLA-A*3101 pour la carbamazépine en Europe, HLA-B*5701 pour l'allopurinol dans la population asiatique.

### Tableau clinique et biologique

L'éruption cutanée du DRESS est très variable, allant d'un exanthème maculo-papuleux transitoire et discret à une érythrodermie œdémateuse avec œdème facial très évocateur. Des éléments purpuriques et pustuleux sont parfois notés et une infiltration cutanée distale est fréquemment observée. L'éruption évolue très >>>

| CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES TOXIDERMIES | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Synonymes | Incidence | Atteinte cutanée | Atteinte systémique | Biologie | Principaux médicaments | Pronostic |
| **Exanthème** | Toxidermie érythémateuse<br>Rash | Fréquente mais non connue avec certitude | Macules et papules érythémateuses | Rare et modérée (rein, foie) | Lymphopénie et/ou éosinophilie modérées | Antibiotiques | Bon |
| **DRESS** | Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse | 1/10 000 (anti-épileptiques) | Papules infiltrées<br>Érythrodermie<br>Purpura<br>Pustules<br>Œdème facial | Rein<br>Foie<br>Cœur<br>Poumons<br>SAM | Lymphopénie<br>Lymphocytes activés<br>Monocytose | Allopurinol<br>Antiépileptiques<br>Sulfamides<br>Pénicillines | Mortalité 10 %<br>Séquelles |
| **Nécrolyse épidermique toxique** | Syndrome de Lyell | 1 à 3/106 habitants | Érythème diffus<br>Pseudo-cocarde<br>Décollement<br>Signe de Nikolsky<br><br>Atteinte muqueuse sur plusieurs sites | Poumons (SDRA)<br>Digestifs (décollement)<br>Foie<br>Rein<br>Neutropénie | Lymphopénie neutropénie | Allopurinol<br>Antiépileptiques<br>Sulfamides | Mortalité 30 %<br>Séquelles |

**Tableau.** DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

lentement, souvent au-delà de 15 jours ou 1 mois au prix d'une desquamation fine. La fièvre est constante. Une polyadénopathie parfois volumineuse est retrouvée dans 50 % des cas, touchant au moins deux sites.

L'atteinte des organes profonds (70 % des cas), surtout le foie (cytolyse, cholestase) et le rein (néphropathie interstitielle) fait la gravité de la maladie. Cependant, tous les organes peuvent être atteints avec une mention particulière pour les atteintes pulmonaires, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et cardiaques (myocardite) souvent responsables d'une évolution fatale.[3]

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/mm$^3$ (parfois majeure > 20 000), la présence de lymphocytes activés et une monocytose sont caractéristiques de la maladie. Des réactivations d'*Herpes virus* latents (HHV4/EBV, HHV5/cytomégalovirus, HHV6, HHV7) sont fréquemment retrouvées et seraient pour certains un cofacteur primordial pour le développement du DRESS[4].

Le DRESS survient classiquement dans un délai de 2 à 6 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont l'allopurinol, les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens et les antibiotiques de type pénicillines.

### Diagnostic différentiel

La présentation clinique évoque avant tout une infection aiguë. L'absence de médicaments imputables et l'association aux virus *Herpes* doit faire évoquer l'hypothèse virale.

Un sepsis sévère doit être éliminé par des prélèvements bactériologiques adaptés.

Enfin, en cas de persistance, un lymphome T cutané doit être éliminé par une recherche de clonalité sanguine ou un prélèvement ganglionnaire.

## Nécrolyse épidermique toxique

La nécrolyse épidermique est la toxidermie la plus grave avec une mortalité de 23 % à l'échelle européenne. Son incidence est rare : 1 à 3 cas par million d'habitants. Les

## FOCUS Physiopathologie

Exanthèmes, DRESS et nécrolyses épidermiques toxiques impliquent des lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Quand des médicaments sont en cause, les lymphocytes T reconnaissent le complexe médicament/peptide/molécule HLA.[7] Différents types de lymphocytes T CD4 et CD8 producteurs de cytokines de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17) et de lymphocytes cytotoxiques sont retrouvés dans le sang et la peau des patients, en fonction de la présentation clinique et de la sévérité. Les formes les plus sévères (DRESS et nécrolyse épidermique) sont dues à des lymphocytes T CD8+ capables de libérer dans la peau (nécrolyse) et les organes profonds (DRESS) des molécules cytotoxiques comme le granzyme B ou la granulysine, comme le montrent les travaux expérimentaux chez l'animal où l'injection de granulysine intradermique induit en 5 heures une nécrolyse épidermique.[8]




**Figure.** ASPECT CLINIQUE DES TOXIDERMIES
1. Nécrolyse épidermique toxique : décollement cutané, signe de Nikolsky
2. DRESS : érythème et œdème facial
3. Érythème pigmenté fixe bulleux
4. Érythème polymorphe
5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée
6. Dermatose à immunoglobuline A linéaire
7. Toxidermie érythémateuse, exanthème

facteurs de risque associés à la survenue de ce type de toxidermie sont l'immunodépression (infection par le VIH), les cancers et l'auto-immunité (lupus). Une prédisposition génétique spécifique de médicament pour un patient selon ses origines est démontrée pour certaines molécules telles que la carbamazépine associée à l'haplotype HLA-B*1502 chez les patients d'origine taïwanaise et l'allopurinol avec HLA-B*5801 dans cette même population. Cependant, ces résultats ne sont que partiellement applicables à la population européenne.

La réaction immunitaire est due à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui induisent la mort des kératinocytes et plus généralement des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses : la nécrose de l'épithélium labial, nasal, oculaire, génital est fréquente mais elle peut aussi toucher les épithéliums des voies aériennes supérieures, de l'arbre trachéo-bronchique et du tube digestif.

Une cause médicamenteuse est trouvée de façon probable ou certaine dans 70 % des cas. Allopurinol, antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine) et sulfamides antibactériens sont les molécules principalement responsables. Cependant, d'autres médicaments comme les oxicams ou des chimiothérapies ont été rapportés à l'origine de nécrolyse épidermique. Dans les 30 % des cas restants : 20 % ont un médicament possiblement responsable et dans 10 % des cas il n'y a aucun médicament. Le rôle de facteurs environnementaux est alors discuté. Au sein de ces 10 %, quelques cas sont secondaires à une infection à *Mycoplasma pneumoniæ* notamment chez les enfants.

## Tableau clinique

Le patient a une perte d'épithélium plus ou moins étendue pouvant faire ressembler à l'aspect clinique d'un brûlé. Le pourcentage de surface épidermique décollée définit de façon arbitraire les trois entités de la nécrolyse épidermique toxique : syndrome de Lyell (> 30 % de la surface cutanée est décollée), syndrome de chevauchement (10 à 30 %) et syndrome de Stevens-Johnson (< 10 % de surface décollée). Un score prédictif de mortalité (appelé SCORTEN) a été élaboré permettant d'anticiper la sévérité de l'éruption dès l'admission ; il permet d'orienter spécifiquement et précocement le patient.[5]

L'éruption cutanée se caractérise par des pseudo-cocardes à prédominance axiale, d'extension progressivement centrifuge ou par un érythème diffus d'emblée compliqué secondairement de décollement cutané, dit « en linge mouillé » caractérisé par le signe de Nikolsky (décollement cutané au frottement léger de l'épiderme) en peau saine périlésionnelle. >>>

B. Bensaïd et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Valeyrie-Allanore et B. Lebrun-Vignes n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

Il s'y associe systématiquement une altération de l'état général avec fièvre (supérieure à 40 °C), douleurs cutanées, picotements oculaires, buccaux ou génitaux. L'atteinte muqueuse est caractéristique de la maladie et peut précéder l'atteinte cutanée. La nécrolyse épidermique peut atteindre tous les épithéliums de recouvrement. Ainsi, une atteinte pulmonaire sous la forme d'un SDRA survient dans 25 % des cas. Une atteinte digestive reste rare et se manifeste sous la forme d'une diarrhée, d'un iléus ou de reliquats d'épithélium dans les fèces, elle est de pronostic péjoratif.

Du point de vue biologique, une lymphopénie profonde est la règle. Une neutropénie, constituant un facteur péjoratif, est à rechercher. L'insuffisance rénale d'origine fonctionnelle est fréquemment observée.

### Diagnostic différentiel

Ils sont représentés par le syndrome d'épidermolyse staphylococcique *(staphylococcal scaled skin syndrome)* et les dermatoses bulleuses auto-immunes de type pemphigus, dermatose à immunoglobuline A linéaire. D'autres toxidermies sévères (érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, DRESS syndrome, ou pustulose exanthématique aiguë généralisée) peuvent mimer une nécrolyse épidermique toxique par œdème cutané diffus ou coalescence des pustules. Cependant l'atteinte d'au moins deux sites muqueux, d'un signe de Nikoslky et de signes généraux sévères dans un contexte de nouvelle prise médicamenteuse orientent vers la nécrolyse épidermique.

## FOCUS Les dermatoses bulleuses toxiques

Les toxidermies sévères constituent un spectre de 7 maladies reconnues par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le plan maladies rares sous l'acronyme DBT (dermatoses bulleuses toxiques) :
– nécrolyse épidermique toxique, regroupant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ;
– DRESS syndrome ;
– pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
– érythème pigmenté fixe généralisé ;
– érythème polymorphe majeur ;
– dermatose à IgA linéaire ;
– autres toxidermies érythémateuses sévères ne répondant pas aux critères diagnostiques d'entité spécifique des 6 autres maladies. Les toxidermies sévères sont des maladies rares (incidence estimée à 1 à 3 cas par million d'habitants/an pour la nécrolyse épidermique toxique, 1 pour 10 000 pour le DRESS aux anticonvulsivants mais inconnue pour la pustulose exanthématique aiguë généralisée) mais graves (23 % mortalité pour la nécrolyse, 2 à 10 % pour les DRESS et pustuloses).[9-12]

Dans le but d'améliorer la prise en charge des toxidermies sévères, une organisation en réseau de soins a été préconisée par la HAS. Ainsi un centre de référence national des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques a été labellisé à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) en 2005 et 7 centres de compétences régionaux ont été créés en 2009.

## Prise en charge des toxidermies

L'arrêt précoce du ou des médicaments dont on suspecte la responsabilité (médicaments dits imputables) est indispensable et est corrélée à la survie du patient dans les formes sévères. Dans les exanthèmes simples, le médicament peut être poursuivi s'il est indispensable à condition de pouvoir surveiller régulièrement le patient sur le plan clinique et biologique (éosinophilie, fonction rénale et hépatique). Le médicament est arrêté si des signes extracutanés apparaissent.

L'examen histologique d'une biopsie cutanée montre : dans les exanthèmes et les DRESS, une nécrose kératinocytaire, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire +/- éosinophilie avec des lymphocytes activés ; dans les nécrolyses épidermiques, une nécrose complète de l'épiderme.

Le traitement des exanthèmes et des DRESS peu sévères repose sur une corticothérapie locale forte de niveau III/IV. Dans les formes sévères des DRESS (atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire, syndrome d'activation macrophagique une corticothérapie générale d'une dose minimale de 1 mg/kg doit être proposée avec une décroissance progressive du fait du risque de rebond.[6] La place des antiviraux et des immunoglobulines intraveineuses en association aux corticoïdes (leur utilisation seule est proscrite) est à discuter.

Le traitement des nécrolyses épidermiques est symptomatique :[7] réhydratation adaptée à la surface de décollement, comme dans les brûlures sévères ; avis ophtalmologique pour déterminer si l'atteinte nécessite la pose d'anneaux cornéens pour améliorer le pronostic fonctionnel ; le traitement cutané repose sur les émollients et les pansements hydrocellulaires ; une prise en charge optimale de la douleur (morphine) est nécessaire.

Le suivi des patients est indispensable pour dépister et traiter les séquelles qui surviennent dans 15 % des DRESS (notamment rénales, hépatiques, cardiaques ou auto-immunes)[5] et presque 100 % des nécrolyses épidermiques (notamment cutanées, ophtalmologiques [opacités et cicatrices cornéennes, risque de cécité], gynécologiques [cicatrices, dyspareunies], psychiatriques [syndrome de choc post-traumatique] et stomatologiques [pertes de dents], pneumologiques).

## Imputabilité médicamenteuse

Une analyse fine des prises médicamenteuses dans les semaines et jours précédant la toxidermie (3 mois pour le DRESS, 2 mois pour la nécrolyse épidermique, 1 mois pour l'exanthème maculo-papuleux) est nécessaire et réalisée en collaboration avec les centres de pharmacovigilance. La démarche d'imputabilité d'un médicament dans une pathologie s'appuie sur des critères intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (bibliographiques).

À l'issue de cette démarche, des conseils sont donnés

au patient et à son médecin concernant les médicaments à ne plus prendre (médicaments imputables et ceux de la même famille à vie) et les médicaments qui peuvent être repris. Une carte d'allergique est délivrée au patient. Dans certains cas d'exanthème non sévère où le médicament imputable est absolument nécessaire, celui-ci peut être redonné au patient en utilisant un protocole d'induction de tolérance (v. p. 986).

**RÉSUMÉ EXANTHÈMES MÉDICAMENTEUX ET TOXIDERMIES SÉVÈRES**

Les toxidermies sont des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments. Leur présentation clinique et leur sévérité sont très diverses, allant des exanthèmes médicamenteux fréquents et bénins aux toxidermies rares mais sévères, touchant les organes profonds dans le cas du DRESS syndrome, ou aboutissant à un décollement cutané dans la nécrolyse épidermique toxique. Les diagnostics différentiels principaux sont les infections, en particulier virales, qui peuvent donner des tableaux cliniques identiques à ceux induits par les médicaments.

**SUMMARY DRUG INDUCED EXANTHEMA AND SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS**

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) are delayed hypersensitivities. Their clinical presentation and severity are very diverse ranging from the frequent and benign exanthemas to the rare but severe CADR involving deep organs in the case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or leading to skin bulla and epidermal detachment in toxic epidermal necrolysis. The main differential diagnoses are infections, especially viral ones, which could give clinical symptoms identical to those occurring in CADR.

FOCUS

# Bilan allergologique des toxidermies

Le bilan allergologique des toxidermies n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés. Il est pratiqué 3 mois (à au moins 6 mois pour les DRESS et les nécrolyses épidermiques) après la résolution complète de la toxidermie. Les tests cutanés et des tests immunobiologiques permettent de faire le diagnostic de toxidermie, c'est-à-dire de confirmer la responsabilité du médicament dans l'accident, et son origine, c'est-à-dire de caractériser le médicament responsable de l'accident.

Les tests cutanés (épicutanés [patchs tests] et/ou intradermoréactions) sont réalisés avec les molécules les plus imputables. Ils sont lus 48 et 72 heures après leur pose sur la peau saine du patient et sont positifs s'ils induisent une réaction eczématiforme localisée. La positivité des tests cutanés est un argument fort pour la responsabilité du médicament dans l'accident. À l'inverse, leur négativité n'exclut pas une toxidermie. La valeur diagnostique des tests cutanés dépend de la nature de la toxidermie et du type de médicament. Elle est bonne dans les exanthèmes et les DRESS (60-100 % de positivité),[1] plus faible dans la nécrolyse épidermique toxique (25 % de positivité seulement). Elle est excellente pour les bêtalactamines et très mauvaise pour l'allopurinol.

Les tests immunobiologiques (tests Elispot et tests de prolifération lymphocytaire) sont encore du domaine de la recherche mais semblent aussi sensibles et spécifiques que les tests cutanés.[1] Ils permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques de médicaments dans le sang des patients allergiques.

**RÉFÉRENCES**

1. Friedmann PS, Pickard C, Ardern-Jones M, Bircher AJ. Drug-induced exanthemata: a source of clinical and intellectual confusion. Eur J Dermatol 2010;20:255-9.
2. Biesbroeck L, Sidbury R. Viral exanthems: an update. Dermatol Ther 2013;26:433-8.
3. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study.Br J Dermatol 2013;169:1071-80.
4. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. Sci Transl Med 2010;25;2:46-62.
5. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Ann Dermatol Venereol 2010;137:703-8.
6. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2006;126:272-6.
7. Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
7. Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: important new piece to end the puzzle. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1277-8.
8. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med 2008;14:1343-50.
9. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study.Br J Dermatol 2013;169:1071-80.
10. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. Sci Transl Med 2010;25;2:46-62.
11. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2006;126:272-6.
12. Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
13. Rozières A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy 2009;64:534-42.

## Induction de tolérance aux médicaments

# D'excellents résultats quand le médicament est indispensable

**FLORENCE HACARD**
**FRÉDÉRIC BÉRARD**
Service allergologie et immunologie clinique, Hôpitaux de Lyon, CH Lyon-Sud, université Lyon 1, Inserm U1111/CIRI, Pierre-Bénite, France.
florence.hacard@chu-lyon.fr
frederic.berard@chu-lyon.fr

F. Bérard et F. Hacard déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Que l'hypersensibilité soit allergique ou non allergique, il peut arriver que le médicament soit indispensable à un patient, sans possibilité de remplacement. L'induction de tolérance est alors un moyen permettant la prise d'un traitement en forçant l'organisme à tolérer ce médicament. Elle est particulièrement adaptée aux chimiothérapies anticancéreuses, à l'aspirine et aux antibiotiques.

## Synonymes

Immunothérapie allergénique, immunothérapie spécifique, désensibilisation ou induction de tolérance, tous ces termes sont synonymes et ont pour but de permettre à un patient hypersensible de pouvoir être à nouveau exposé à un allergène sans déclencher de réaction d'hypersensibilité. Le principe de l'immunothérapie spécifique dans l'allergie respiratoire et de la désensibilisation dans l'allergie alimentaire est identique à celui de l'induction de tolérance aux médicaments. De plus, les données physiopathologiques récentes confirment des mécanismes similaires et des cibles communes : les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs.

## Principe et objectif de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance permet à un patient hypersensible de tolérer un médicament en lui administrant des doses faibles progressivement croissantes jusqu'à la dose complète thérapeutique.[1] Les données sur l'efficacité et la tolérance de l'induction de tolérance aux médicaments sont solides notamment concernant les réactions d'hypersensibilité immédiates pour les médicaments suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, immunobiologiques et chimiothérapies (v. p. 969).[2] Cependant les protocoles sont aussi nombreux et variés que les équipes médicales les réalisant.

L'induction de tolérance est limitée dans le temps. Il est actuellement impossible de rendre un patient tolérant à un médicament de façon définitive. En cas d'interruption de la prise du médicament à l'issue d'un protocole d'induction de tolérance réussi, la tolérance est rompue et le protocole doit être recommencé si le médicament doit être repris. Cette tolérance temporaire doit être expliquée au patient pour que l'observance du traitement soit garantie.[3]

## Mécanismes de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance induit un ensemble de modifications cellulaires et moléculaires qui aboutissent, à l'issue du protocole, à l'augmentation du seuil d'activation des mastocytes et à l'activation des lymphocytes régulateurs/suppresseurs.

### Tolérisation mastocytaire et basophile

L'augmentation du seuil d'activation des mastocytes les empêche de dégranuler et donc d'initier une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la tolérisation des mastocytes : l'exposition des mastocytes à l'allergène à faible dose induit l'internalisation des FcεRI, récepteurs de forte affinité pour les immunoglobulines (Ig) de type E, les rendant indisponibles ; la déplétion en médiateurs préformés par activation chronique suboptimale des mastocytes ; l'effet suppresseur direct de lymphocytes T régulateurs sur les mastocytes les rendant moins sensibles à l'activation ; la stabilisation des récepteurs de membrane mastocytaire conduisant à une abrogation complète des différentes phases d'activation.[4-7]

### Inhibition de l'activation mastocytaire/basophile par les IgG4

L'administration de l'allergène à faible dose induit des IgG4 spécifiques qui vont capter l'allergène et l'empêcher d'interagir avec les mastocytes, prévenant ainsi la réaction d'hypersensibilité.

### Production de cytokines anti-inflammatoires : IL-10 et TGFß

Les protocoles d'induction de tolérance induisent la production d'interleukine 10 (IL-10) et de *transforming growth factor beta* (TGFß), deux cytokines immunosuppressives qui inhibent l'activation des lymphocytes T, augmentent la sécrétion des IgG4 et limitent l'activation mastocytaire.[8]

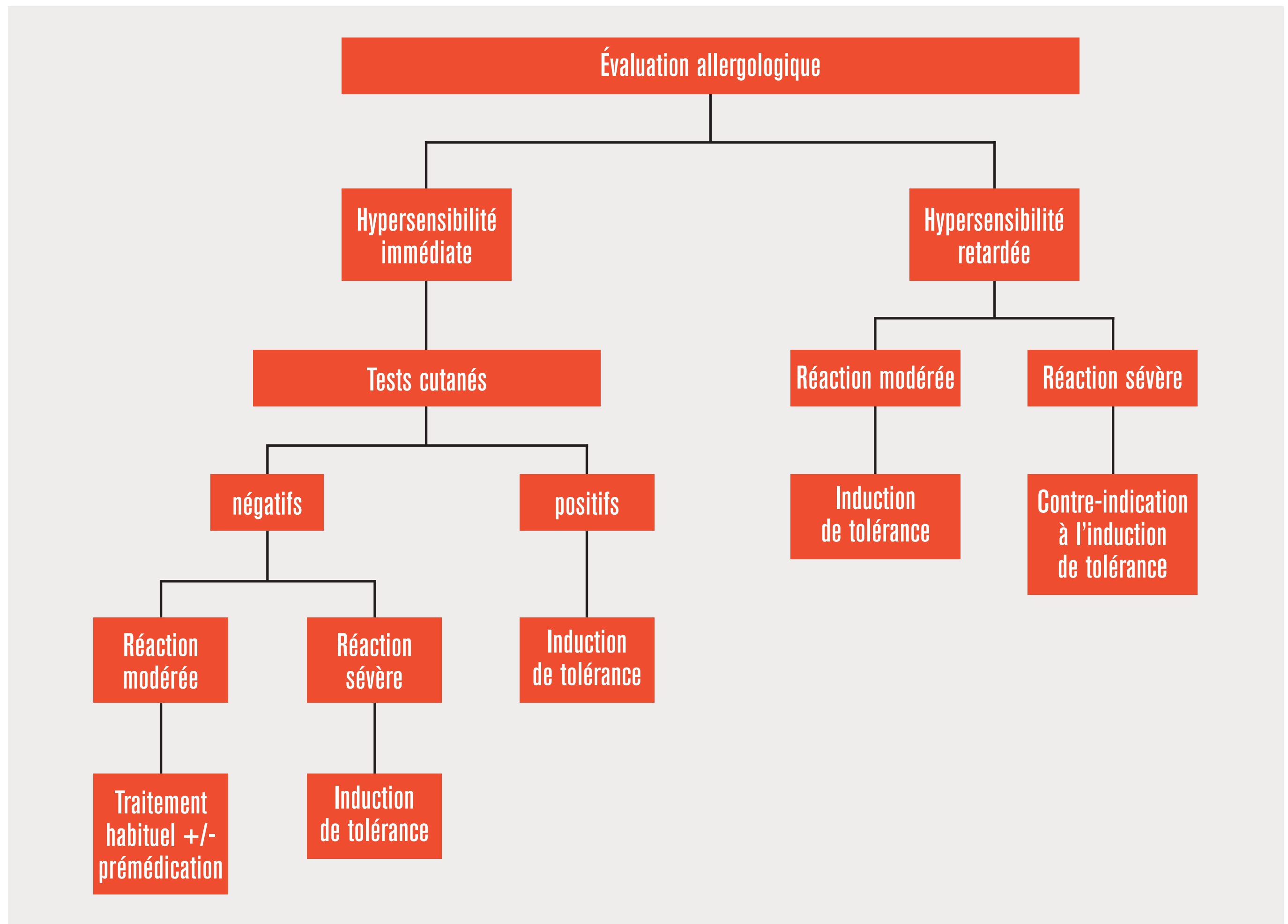



**Figure.** ALGORITHME DÉCISIONNEL D'UNE INDUCTION DE TOLÉRANCE. D'après la réf. 2.
La figure expose la démarche clinique permettant de poser l'indication d'induction de tolérance qui est fonction de la sévérité de l'accident et du caractère allergique ou non de la réaction.
Les indications d'induction de tolérance sont les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et les hypersensibilités retardées non sévères (exanthèmes maculo-papuleux, érythèmes pigmentés fixes, érythèmes polymorphes).

### Les lymphocytes T régulateurs (CD4+)

Les lymphocytes T régulateurs, producteurs d'IL-10, sont augmentés lors d'une induction de tolérance. Ils empêchent ou limitent le développement de la réponse d'hypersensibilité immédiate et retardée.[9, 10]

## Mise en place d'une induction de tolérance

Les travaux cliniques concernent quasi exclusivement les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. De rares cas cliniques sont disponibles pour les réactions d'hypersensibilité semi-retardées (de types II et III). Nous n'aborderons donc ici que les réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées aux médicaments.

### Poser l'indication

L'anamnèse sur la réaction d'hypersensibilité associée à un bilan allergologique permet de mettre en évidence le mécanisme en cause, allergique ou non.
Le médicament pour lequel une tolérance sera induite doit être nécessaire et indispensable sans alternative possible. L'induction de tolérance est proposée (*v. figure*) pour les hypersensibilités immédiates sévères et/ou allergiques et pour les hypersensibilités retardées peu sévères. Les raisons de cette prise en charge différente tiennent dans le délai de survenue des réactions : en cas d'échec de l'induction de tolérance, l'hypersensibilité immédiate se développera lors de l'hospitalisation alors que les réactions d'hypersensibilité retardée surviendront plusieurs heures ou jours après la sortie du >>>

| PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION À L'ASPIRINE | | |
|---|---|---|
| Heure | Jour 1 | Jour 2 |
| 8h | 20-40 mg | 100-160 mg |
| 11h | 40-60 mg | 160-365 mg |
| 14h | 60-100 mg | 365 mg |

**Tableau 1.** D'après la réf. 15.

| EXEMPLE DE PROTOCOLE DE DÉSENSIBILISATION INTRAVEINEUSE DE LA CEFTAZIDINE APPLIQUÉ À 23 PATIENTS (83 INDUCTIONS DE TOLÉRANCE DONT 90 % AVEC ATTEINTE DE LA DOSE TOTALE) | | |
|---|---|---|
| Numéro de dose | Temps en min | Dose en mg de ceftazidine dans 45 mL de NaCl 0,9 % |
| 1 | 0 | 0,0036 |
| 2 | 20 | 0,036 |
| 3 | 40 | 0,36 |
| 4 | 60 | 3,6 |
| 5 | 80 | 36 |
| 6 | 100 | 360 |
| 7 | 120 | 3 600 |

**Tableau 2.** D'après la réf. 2.

patient ; et dans les capacités de traitement d'une réaction qui surviendrait au cours de l'induction de tolérance : l'adrénaline traitera rapidement une hypersensibilité immédiate ; aucun traitement n'est standardisé pour prendre en charge une hypersensibilité retardée induite par l'induction de tolérance.

### Rechercher les contre-indications

La grossesse, les hypersensibilités retardées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ou DRESS *(drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome)* contre-indiquent l'induction de tolérance.

### Évaluer les risques éventuels d'échec de l'induction de tolérance

Un traitement bêtabloquant ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut occasionner des résistances aux injections d'adrénaline.

Le degré de sévérité de la réaction d'hypersensibilité immédiate motive l'induction de tolérance. Une pathologie instable associée peut se décompenser (asthme déséquilibré, affections cardio-vasculaires sévères) lors de l'induction de tolérance.

## Induction de tolérance en pratique

Le protocole est débuté en milieu hospitalier dans un service formé à la réanimation médicale. Le recueil du consentement du patient est indispensable après l'avoir informé du risque de réactions à l'initiation de l'induction de tolérance.

### En cas d'hypersensibilité immédiate aux médicaments

**Aspirine.** L'aspirine peut être indispensable dans certaines situations en particulier comme antiagrégant plaquettaire. L'hypersensibilité immédiate à l'aspirine, longtemps appelée « intolérance » s'exprime de différentes façons : bronchospasme, aggravation d'un asthme préexistant (syndrome de Fernand-Widal si associé à une polypose naso-sinusienne), urticaire, angio-œdème, choc. Près de 20 % des patients traités par aspirine ou AINS peuvent développer des réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'induction de tolérance à l'aspirine a fait l'objet de très nombreux travaux principalement des pneumo-allergologues en raison d'asthmes induits par l'aspirine,[12, 13] et des dermato-allergologues en raison d'urticaires et d'angio-œdèmes induits.[14, 15]
En cas d'asthme induit par l'aspirine mais d'indication absolue à cette molécule, l'induction de tolérance débute par une prémédication par antileucotriènes (qui diminuent les réactions pulmonaires), le maintien des bêta-2 mimétiques et l'arrêt des antihistaminiques (qui peuvent masquer des signes d'anaphylaxie). Les modalités du protocole sont décrites dans le **tableau 1**.[16] La dose de départ est en moyenne de 30 mg d'aspirine puis une augmentation par paliers est réalisée toutes les 3 heures jusqu'à la dose cumulée de 365 mg. Ce protocole a été appliqué chez plus de 1 500 patients, seulement 3 (0,002 %) ont eu des réactions sévères nécessitant de l'adrénaline. Les réactions observées étaient une rhino-conjonctivite (90 %), des signes pulmonaires et laryngés (43 %), digestifs (23 %) et cutanés (10 %). Ces symptômes n'ont pas empêché la poursuite du protocole en le reprenant au palier inférieur.

**Chimiothérapies.** Des travaux[17, 18] ont montré l'existence d'un modèle *in vitro* de tolérisation des mastocytes qui a permis de proposer les bases mécanistiques d'un protocole d'induction de tolérance rapide appliqué aux patients ayant une hypersensibilité immédiate aux chimiothérapies.[19] Il est proposé de réintroduire le médicament en 12 étapes en commençant au millième ou dix-millième de la dose à administrer et en doublant les doses toutes les 15 minutes pour aboutir à l'administration de la dose totale en 6 heures. Un protocole en 16, voire 20 étapes est proposé en cas de réaction initiale sévère.[17, 18] Sur 413 inductions de tolérance (98 patients), 67 % n'ont eu aucune réaction, 27 % des réactions modérées et 6 % ont eu des réactions sévères sans conséquence fatale. L'adrénaline n'a été utilisée qu'une fois. En cas de réaction durant l'induction de tolérance, celle-ci était reprise au palier inférieur en intensifiant la prémédication par antihistaminiques, antileucotriènes, corticoïdes, voire aspirine et le délai entre chaque palier était allongé.

**En cas d'hypersensibilité retardée aux médicaments**

De nombreux protocoles d'induction de tolérance ont été proposés avec un taux de réussite évalué à 80 %.[18] Cependant, il n'existe aucune étude contrôlée. L'*European Network on Drug Allergy* et l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology Drug Allergy Interest Group* ont réalisé une revue de la littérature pour uniformiser les opinions à propos de l'induction de tolérance aux antibiotiques dans les hypersensibilités retardées.[20]

Une prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes reste encore controversée et nécessite des études supplémentaires.[20]

**Antibiotiques.** La voie parentérale est à privilégier en raison des facilités d'administration. La dose de départ, la durée du protocole et la rapidité de l'augmentation des doses varient selon les équipes mais une augmentation trop rapide des doses peut induire une récidive de l'hypersensibilité.[21] Une étude rétrospective a recensé 275 cas d'induction de tolérance aux antibiotiques chez 42 patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée à ces antibiotiques : 250 (91 %) ont été des succès, 25 ont occasionné des réactions modérées dans les premières 48 heures. Un exemple de protocole d'induction de tolérance à la ceftazidine est décrit dans le **tableau 2**.[22]

## CONCLUSION

L'induction de tolérance est une véritable aide thérapeutique pour les patients pour qui le traitement est indispensable et irremplaçable. Elle fait intervenir des mécanismes systémiques de tolérance immunitaire qui sont de mieux en mieux compris, que ce soit dans les hypersensibilités immédiates ou dans les hypersensibilités retardées. Les travaux récents d'immunologie fondamentale et clinique ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de la réponse allergique ainsi que de l'effet thérapeutique de l'induction de tolérance en montrant en particulier que les mastocytes et les lymphocytes T régulateurs sont les cellules à cibler pour une efficacité optimale de l'induction de tolérance. À ce jour, il paraît possible de développer des protocoles d'induction de tolérance universels pour homogénéiser les pratiques.

## RÉFÉRENCES


1. Gollapudi RR, Terstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA 2004;292:3017-23.
2. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy 2011;4:1679-89.
3. Thomson Healthcare. Micromedex database : Drugdex drug evaluation. 2010;ASA 143.
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to allergens. Clin Exp Allergy 2011;41:1235-46.
5. Kepley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:29-39.
6. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. Clin Exp Allergy 1995;25:896-902.
7. Sancho-Serra MC, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. Eur J Immunol 2011;41:1004-13.
8. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. Lancet 2004;363:608-15.
9. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. Immunity 2008;29:771-81.
10. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A, et al. ICOS is a marker for highly suppressive antigen-specific T cells sharing features of Th17/Th1 and regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 2010;126:280-9.
11. Castells M. Desensitization for drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:476-81.
12. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:161-6.
13. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. Ther Adv Drug Saf 2011;2:263-70.
14. Nicolas JF, Cousin F, Thivolet J. Aspirine et AINS : intolérance et allergie. Montrouge: Éditions John Libbey Eurotext, EJD Book Series, 2001.
15. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:263-6.
16. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 2014;133:286-7.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-80.
18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.
19. Sancho-Serra Mdel C, Simarro M, Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. Eur J Immunol 2011;41:1004-13.
20. Scherer K1, Brockow K, Aberer W, et al.; The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013;68:844-52.
21. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. Intern Med 2010;49:2297-3012.
22. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:282-5.



**RÉSUMÉ INDUCTION DE TOLÉRANCE AUX MÉDICAMENTS**

Il est maintenant possible de donner à un patient les médicaments dont il a absolument besoin même si ces médicaments ont par le passé été responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Pour cela, il existe des protocoles dits d'induction de tolérance qui reposent depuis peu sur des bases expérimentales physiopathologiques fortes. Nous prenons pour exemple l'hypersensibilité immédiate à l'aspirine/AINS et aux chimiothérapies anticancéreuses ainsi que l'hypersensibilité retardée non sévère aux antibiotiques pour lesquels l'induction de tolérance donne des résultats excellents.

**SUMMARY DRUGS DESENSITIZATION**

We now have the means to give a patient the drug he absolutely needs even if these have been responsible for immediate or delayed hypersensitivity reactions. We use so-called « desensitization protocols » which rely on strong experimental pathophysiological bases. We take as examples immediate hypersensitivity to aspirin/NSAID and chemotherapy and non-severe delayed hypersensitivity to antibiotic for which tolerance induction gives excellent results.

**Bonnes feuilles.** Le roi est devenu fou. Sera-t-il guéri par la prière, par la médecine ou par la magie ? Trois stratégies de soins qui s'affrontent.

# LA FOLIE DU ROI : Charles VI et les médecins

**HISTOIRE DES MÉDECINS PAR STANIS PEREZ.**
Éditions Perrin, 2015, 420 pages, 24,50 €




*On devait déjà à Stanis Perez une passionnante histoire de Louis XIV malade* (La Santé de Louis XIV, une biohistoire du Roi-Soleil, *Champ Vallon, 2007) où il montrait combien la mise en scène, par la monarchie elle-même et avec l'aide de ses médecins, des nombreuses maladies du roi et de son héroïsme à les affronter, avait été une pièce centrale du dispositif absolutiste, en même temps qu'elle avait légitimé, de façon enfin éclatante, l'action des médecins aux yeux de l'opinion publique. Son dernier ouvrage, une histoire des médecins depuis l'Antiquité, est tout aussi remarquable, sur un sujet paradoxalement assez peu traité sous cet angle, tant le sujet paraît énorme et impossible à contenir en un seul volume. L'entreprise est pourtant réussie qui montre avec érudition et finesse comment après bien des vicissitudes, des reflux et des concurrences de toutes sortes, des succès et des dérives, la figure du médecin a fini progressivement (provisoirement ?) par s'imposer. L'extrait que nous publions consacrées à la folie de Charles VI (1368-1422) décrit un moment important de l'histoire de France qui voit, à l'occasion de la maladie du roi, l'intervention inefficace des médecins de roi [les archiatres] particulièrement contestée et concurrencée par bien d'autres intervenants.* ***J.D.***


© DR

Portrait de Charles VI par Decreuse (château de Fontainebleau).

## EXTRAIT DE L'OUVRAGE AVEC L'AIMABLE AUTORISATION DES ÉDITIONS PERRIN (PAGES 137 À 143)

Bien connu, ce célèbre épisode a donné lieu à maintes études et publications depuis plus d'un siècle. Médecins et historiens se sont interrogés sur ce cas de « folie » royale en orientant les investigations vers le diagnostic rétrospectif ou l'histoire religieuse, l'échec des médecins se traduisant notamment par un regain de dévotion de la part de Charles VI. Dans les deux cas, le rôle joué par les archiatres royaux est resté un peu en retrait de ces études érudites. Pourtant, face à cette situation de crise, la fonction et la figure du médecin, qu'il soit attaché à la Cour ou non, se révèlent dans toute leur complexité. La folie du roi signifiait le désordre, les querelles, les rumeurs, et les chroniqueurs comme Juvénal des Ursins ont ponctué leurs relations d'évocations de tempêtes et de dérèglements climatiques censés mettre en abyme l'avarie du pouvoir politique.

S'il va de soi que la médecine du XIVe siècle n'avait pas les moyens de soigner une maladie mentale, il serait imprudent de considérer que chaque échec médical renforçait la piété des hommes du Moyen Âge. Les deux éléments ne peuvent être mis en concurrence dans une société où la plupart des praticiens éminents sont justement des clercs. Le roi lui-même s'en remet autant à Dieu et aux saints guérisseurs qu'à ses archiatres, ce qui relève de la plus parfaite banalité. Il n'hésite pas, en 1389, à faire exécuter une statue en cire, à son effigie et grandeur nature, destinée à prendre place devant le tombeau du jeune saint Pierre de Luxembourg, un thaumaturge mort à dix-huit ans et dont le pouvoir de guérison a hâté la canonisation. Si l'on ignore la cause réelle de cette initiative pour le moins singulière, cet *ex-voto* grandeur nature montre bien que la piété du souverain ne date pas du déclenchement de sa maladie, à moins qu'il ne faille y voir un signe avant-coureur ou un symptôme de dérangement.

D'emblée, la folie du roi et ses étranges manifestations (par exemple, il pense avoir un corps de verre, il détruit des objets d'orfèvrerie, il danse de façon impudique et refuse de se laver ou de changer de vêtements) sont perçues comme des phénomènes d'ordre médical ; et même le chroniqueur de Saint-Denis, Michel Pintoin, s'en tient à un vocabulaire tout à fait rationnel : *freneticus, maniacus, melancolicus, infirmitas, egritudo et mente captus* font partie des expressions les plus fréquentes. Dieu n'est invoqué que par convention, aucun auteur ne songe vraiment à une intervention du Malin ou du poison, même si ce type de rumeur a circulé. On se tourne vers les archiatres, puisqu'ils sont censés connaître la nature et la complexion du roi […].

Le diagnostic se dirige vers un épanchement de bile noire et échauffée, une forme de mélancolie confirmée par le manque d'appétit et le caractère pensif du malade. Transféré à Creil, Charles VI reste sous la surveillance de chevaliers et de médecins sans que l'on en sache davantage sur la nature des traitements. L'état stationnaire du souverain pousse son entourage à solliciter l'aide de médecins étrangers à la Cour ou de véritables sorciers comme le dénommé Arnaud Guillaume.

Venu de Guyenne avec son grimoire et ses manières rustiques, il déploie des trésors d'éloquence pour convaincre les Grands de ses pouvoirs astrologiques, au grand dam de chroniqueurs plus lucides. Cultivant l'ascétisme, il subjugue son auditoire par des promesses démesurées : son livre, le *Smagorad*, aurait été dicté à Adam par Dieu lui-même et contiendrait des secrets censés ressusciter les morts. Faisant fi de la médecine, il explique que le roi a été ensorcelé mais qu'il peut le libérer de ses démons. La permanence des symptômes suffit à discréditer le sorcier, dont le sort final n'est pas connu : le « souverain médecin » a pris la suite mais, pour autant, la Cour ne s'est pas définitivement défiée des remèdes surnaturels, bien au contraire.

Plus judicieux a été le choix de Guillaume d'Harcigny, venu de Laon et recommandé par le seigneur de Coucy. Il incrimine la « moisteur » de Jeanne de Bourbon, et profite du désarroi des archiatres pour prendre le dessus et imposer ses vues. Les initiatives religieuses prennent le relais : une statue du roi réalisée en cire est offerte à saint Akaire dans l'abbaye de Saint-Vaast d'Arras. Il n'y a aucune contradiction entre les marques de piété destinées à obtenir la guérison par l'intervention de Dieu ou des saints et le discours de médecins un peu dépassés par l'événement.

En l'occurrence, la médecine scolastique est peu développée en matière de maladies mentales. Les affections de l'âme relèvent du confesseur ou du médecin lorsque les humeurs ou les astres s'en mêlent. Si l'ellébore soigne les mélancoliques, les frénétiques, conseille Barthélemy l'Anglais, doivent être soumis à la diète, rester dans l'obscurité et tenus isolés d'oreilles complaisantes qui entretiendraient leur folie. Des saignées à la veine céphalique doivent précéder le rasage intégral du crâne. Tout en surveillant la couleur des urines, on déposera sur la tête du malade un poumon de chèvre ou de porc pour aérer le cerveau.

Si aucune source ne relate l'emploi de ce remède, la comptabilité royale signale tout de même des coiffes et des enveloppes déposées par les médecins sur la tête du roi. Guillaume d'Harcigny peut se réjouir de l'efficacité de ses traitements, associés, pour l'occasion, à des activités ludiques en plein air […]

La chasse et les chevauchées sylvestres renforcent l'efficacité des remèdes contre la frénésie, l'exercice modéré permettant de rafraîchir le corps et de contrecarrer les effets néfastes de la bile sur le cerveau. À l'apogée de son succès, le praticien déclare vouloir quitter la Cour, du fait de son grand âge et des fatigues que lui inflige le protocole curial. Une telle modestie est soulignée par Froissart, qui en profite pour railler les archiatres cupides : *« Car c'est la fin où médechins tendent tousjours que avoir grans sallaires et grans prouffis des seigneurs et des dames et de ceulx et celles que ils visittent. »* Mille pièces d'or récompensent le médecin sur le départ. Pour le chroniqueur, cette gratification a vicié l'esprit de l'archiatre et le sauveur du roi est dépeint, quelques phrases plus loin, comme l'habitant le plus riche et le plus avare de la ville de Laon, ne dépensant jamais plus de deux sous parisis par jour, habitué qu'il était de prendre ses repas chez les uns et les autres. *« De telles verges sont batus tous médechins »*, conclut-il amèrement.



© DR

Transi de Guillaume d'Harcigny (1310-1393) conservé au musée de Laon. C'est à 82 ans que le médecin fut appelé auprès de Charles VI pour le soigner.

**LE BARBIER ROYAL EST ACCUSÉ D'ÊTRE À L'ORIGINE DE LA DÉMENCE DU ROI**

Pendant que les messes, les prières et les processions se succèdent, les Grands tentent de trouver des guérisseurs en remplacement du premier médecin Renaud Fréron, peut-être disgracié pour incompétence en novembre 1395 […]

C'est un médecin lyonnais remarqué par le duc de Bourbon qui prend le relais et « purge » le roi, apparemment avec succès, en le saignant à la tête. Ce sont ensuite deux prétendus moines augustins, habillés en laïcs et portant des armes, qui profitent de la recommandation du maréchal Louis de Sancerre pour faire leur entrée sur la scène où se joue le rétablissement de la santé du roi. Celle-ci ne s'améliore pas mais les « apostats », comme les nomme Pintoin, continuent à manipuler la Cour et accusent désormais le barbier royal d'être à l'origine de la démence de Charles. L'homme passe quelque temps en prison puis ressort libre alors que l'aplomb des deux moines n'abuse plus personne.

Leur erreur, selon Juvénal des Ursins, est d'avoir voulu saigner le roi à la tête, ce qui leur avait été expressément défendu. Du coup, on les enferme et les interroge sans ménagement : ils avouent rapidement n'avoir aucune compétence, ce qui scelle leur sort. Coiffés >>>

de mitres de papier, dégradés en public, décapités et écartelés, ils paient cher leur forfaiture et leurs têtes sont plantées sur des piques, à la stupéfaction des Parisiens.

Mais la succession de charlatans ne s'arrête pas pour autant et atteint même son apogée en 1403 – voilà onze ans que le roi n'est plus en possession de ses moyens –, alors que Ponce du Solier et Jean Flandrin prétendent découvrir l'origine de son mal grâce à un appareil secret. Pendant des mois, ils vont multiplier les commandes de matériel et les frais de bouche pour fabriquer enfin un mystérieux cercle de fer soutenu par douze colonnes de la hauteur d'un homme. Douze chevaliers y sont enchaînés pendant que les mages récitent des incantations…

Les doutes du bailli vont mettre un terme à la mascarade et l'un des deux compères va se retrouver en prison après que l'autre s'est enfui.

Au final, on dénombre trois types de soins successivement prodigués au souverain : ceux qui émanent de la médecine universitaire, ceux qui relèvent de la foi et ceux qui s'inscrivent dans le champ de la magie. Les médecins subissent la concurrence des clercs et des sorciers, chacun défendant sa propre stratégie de guérison. Ce triptyque correspond à une situation que devaient connaître la plupart des malades, l'échec de la prière et de la médecine savante ouvrant la voie aux expédients surnaturels. Est-il étrange d'observer cela au chevet d'un monarque ? La véritable innovation se situe ailleurs, du côté de la médiatisation de la santé de Charles VI, relayée jusqu'à nous par les sources et les récits de chroniqueurs qui participent, par leur point de vue, à la mise en récit d'un épisode transmis à la postérité. La mobilisation des sujets, de façon bienveillante et pieuse ou, à l'inverse, malveillante et cupide, prouve qu'une étape importante a été franchie dans la consolidation du lien entre le roi et la population, les clercs, les lettrés et les Grands servant de relais dans un contexte où la folie se voit partout.

Si les médecins royaux ont réussi leur ascension sociale en s'alliant à la noblesse robine et en accumulant un patrimoine mobilier et immobilier, reflet du capital social et culturel, ils n'en demeurent pas moins l'objet de critiques véhémentes. Leur cupidité présumée et leur insuccès chronique en font des cibles privilégiées des détracteurs de la bourgeoisie naissante et « montante » que décrient les clercs et les poètes. Toutefois, cette lecture cursive est brouillée par la complexité de leur statut réel, à savoir celui de conseillers avisés, parfois prêtres, souvent chanoines, érudits et aussi confortablement installés dans les villes que les juristes dont ils partagent parfois le sort et la fonction. Le pouvoir des médecins a encore du mal à s'imposer, la faible médicalisation du quotidien et la concurrence du livre d'heures ou du grimoire maintiennent le discours médical dans une posture minoritaire.

## LIVRE : HUIT SIÈCLES DE MÉDECINE TOULOUSAINE




**HISTOIRE DE LA MÉDECINE À TOULOUSE**
De 1229 à nos jours
Par Jacques Frexinos
Éditions Privat, Toulouse, 2015, 488 pages, 27 €

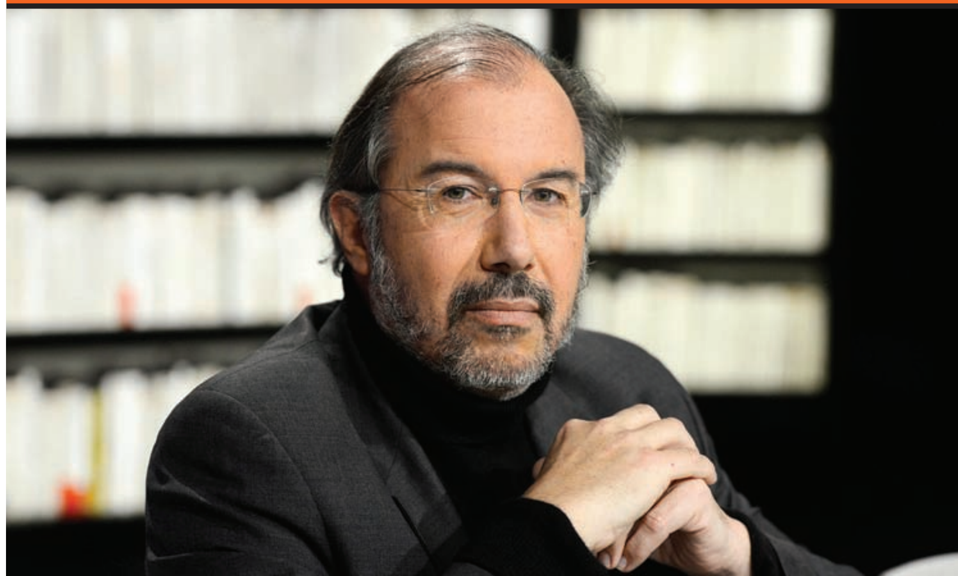
C'est l'histoire bien passionnante de la médecine à Toulouse qui est présentée ici. Parmi les plus anciennes d'Europe, son université, qui délivrait un enseignement de la médecine, y fut fondée en 1229, seulement 9 ans après celle de Montpellier. Obsédées par l'hérésie cathare, l'objectif attribué par les autorités religieuses au nouvel établissement était de *« faire monter jusqu'aux astres le cèdre de la foi catholique »*…. C'est plutôt le droit qui fit sa réputation et beaucoup d'étudiants préféraient terminer leur médecine à Montpellier, pour en avoir le diplôme, réputé attirer une clientèle plus aisée, ce qui n'empêcha pas l'adage *« Science de Toulouse, réputation de Montpellier… »*.

En 1793, en supprimant universités et facultés, la Révolution plongea le pays dans une grande anarchie médicale mais, fait unique en France, Toulouse organisa alors un enseignement provisoire de la médecine, remplaçant le grade de docteur par un « certificat de capacité d'exercer la médecine » ! Toutefois la ville n'obtint pas, comme Paris, Montpellier et Strasbourg, la création d'une École de santé. L'enseignement provisoire devint un enseignement élémentaire de la médecine qui n'eut que la possibilité de délivrer un diplôme d'officier de santé.

La situation dura un bon siècle, jusqu'au rétablissement de la faculté de médecine en 1891. La suite de l'histoire est aussi riche sur le plan médical et de l'organisation des soins (grandes personnalités médicales, presse médicale locale très développée, fondations de l'hôpital de Purpan en 1911 et de l'hôpital de Rangueil en 1970, réforme Debré et création du CHU en 1958, multiples réformes des études médicales…) que sur celui des événements historiques : incendie de la faculté en 1910, Première Guerre Mondiale avec sa saignée humaine, Seconde Guerre mondiale et Occupation avec l'exclusion des étudiants juifs (dont Léon Schwartzenberg), l'épuration du corps professoral, les faits de résistance et de collaboration, puis 1962 avec l'accueil de nombreux médecins rapatriés d'Algérie, enfin l'effervescence de mai 1968…

Cette mémoire de la médecine toulousaine, on peut toujours en suivre la trace dans les deux magnifiques bâtiments historiques qui bordent la Garonne, Saint-Joseph de la Grave et l'hôtel-Dieu Saint-Jacques qui abrite les très riches collections de deux musées d'histoire de la médecine, ainsi qu'une salle d'opération des années 1960, conservée en l'état après la reconversion de l'hôpital. C'est une des rares qui subsistent encore en France.

**J.D.**



© BALTEL/SIPA/1305141402

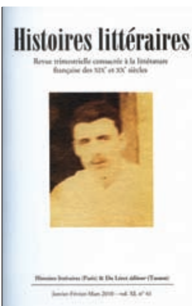
**DISPARITION.** Hématologue et passionné de littérature, il laisse dans les deux domaines une œuvre importante.

# Les deux vies de Jean-Jacques Lefrère

Il est bien difficile de résumer, pour lui rendre hommage, la vie de Jean-Jacques Lefrère, tant celui-ci malgré sa brève existence (1954-2015) semble en avoir vécu deux, tout aussi riches et actives l'une que l'autre.

Professeur d'hématologie, directeur de l'Institut national de transfusion sanguine (INTS), il était, entre autres sujets et après avoir été marqué par le drame du sang contaminé, un spécialiste reconnu de la sécurité transfusionnelle (plus de 300 articles dans PubMed, dont une douzaine ces deux dernières années…). Il avait décidé tout récemment de mettre en place à l'INTS une plateforme de séquençage à haut débit, utilisant les ressources de la métagénomique, pour déceler, dans les produits de transfusion, des agents infectieux encore inconnus.

Mais sa deuxième vie consacrée à la littérature était tout aussi dense. Jean-Jacques Lefrère qui disait être frais pour la littérature après une semaine de médecine, était un remarquable exégète de Rimbaud, de Lautréamont, de Jules Laforgue… Il avait été un des fondateurs des *Cahiers Lautréamont* et, avec Michel Pierssens, de la belle revue *Histoires littéraires* (www.histoires-litteraires.org).




**APRÈS UNE SEMAINE DE MÉDECINE, JE SUIS FRAIS POUR LA LITTÉRATURE[1]**

Il avait publié de très nombreux articles et ouvrages de référence, dont d'importantes biographies de Lautréamont et de Rimbaud ainsi que, pour ce dernier, une monumentale édition de sa correspondance en 3 volumes réunissant ses lettres, mais aussi sur plusieurs milliers de pages toutes celles et tous les documents échangés à son propos, durant sa vie, puis dans les 10 ans qui ont suivi sa mort, enfin pendant la période 1901-1911, retraçant ainsi la construction progressive du « mythe Rimbaud ». Jean-Jacques Lefrère était aussi un inlassable découvreur d'inédits dont la recherche lui faisait parcourir le monde. On lui doit ainsi la seule photographie connue de Lautréamont qu'il avait dénichée tout jeune dans un album de famille et plus récemment encore l'authentification de ce qui pourrait être la 9e photographie connue de Rimbaud, montrant distinctement ses traits d'adulte dans une petit groupe de négociants attablés à la terrasse du fameux hôtel de l'Univers à Aden dans les années 1880-1890, où il se tient un peu en retrait, le regard perdu… Lors de la présentation de cette photographie en 2010, je lui avais demandé s'il espérait découvrir d'autres portraits. Il m'avait répondu, l'œil pétillant, qu'il était persuadé que d'autres, dans des albums ou des archives encore inexplorées, attendaient patiemment encore leur futur découvreur ! La quête n'était pas terminée. Dans une autre vie maintenant… **J.D.**

1. *Le Nouvel Observateur* du 16 mai 2014.

**LIVRE**

## Conseils aux chasseurs de vipères

**SUIVI DE « UN BOIS DE PINS PRÈS DE LA MER »**
Par William Henry Hudson
Éditions Klincksieck, 2015, 100 pages, 14,90 €

Hudson (1841-1922) est célèbre pour ses promenades dans la campagne anglaise dont *« le succès initia un mouvement de retour à la nature dans les années 1920 et 1930 »*. Ses écrits sont de petits chefs-d'œuvre comme ses *Conseils aux chasseurs de vipère**. Le naturaliste y raconte qu'un jour, fasciné par un serpent qu'il avait capturé, il le relâcha, prenant conscience alors *« d'un changement dans mon attitude mentale envers les choses vivantes » : « (…) J'étais toujours aussi curieux, mais le sentiment qui avait très longtemps accompagné cette curiosité, quand j'étais chasseur et collectionneur, prompt à tuer tout ce qui bougeait, avait changé »…*

* Chez le même éditeur signalons aussi *Chants d'oiseaux* [2015, 164 pages, 17 €] [Hudson fut un grand ornithologue].